

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Efectos secundarios de tipo metabólico asociados al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños, adolescentes y adultos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Covadonga Martínez Díaz-Caneja

Director

Celso Arango López

Madrid
Ed. electrónica 2019



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**EFFECTOS SECUNDARIOS DE TIPO METABÓLICO ASOCIADOS AL
TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA
GENERACIÓN EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS**

Autora

Covadonga Martínez Díaz-Caneja

Director de la Tesis Doctoral

Celso Arango López

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de Doctorado en Investigación en
Ciencias Médico-Quirúrgicas**

Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Patología



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE**
MADRID

**EFFECTOS SECUNDARIOS DE TIPO METABÓLICO ASOCIADOS AL
TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA
GENERACIÓN EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS**

Autora

Covadonga Martínez Díaz-Caneja

Director de la Tesis Doctoral

Celso Arango López

Madrid, 2018

Observar sin pensar es tan peligroso como pensar sin observar

Santiago Ramón y Cajal

AGRADECIMIENTOS

A los participantes en nuestros estudios de investigación. La ciencia es por y para ellos.

Al Dr. Celso Arango, mi Director de Tesis, por la confianza y el apoyo durante todos estos años y por dejarme pensar.

A mis padres, por enseñarme a pensar y a observar.

A mis hermanos, mi tía Carmina, mi tío Alberto y mis amigos, por estar siempre ahí.

A Laura, por tantos años y tantos momentos, en la ciencia y fuera de ella.

A Enrique de Portugal, por acompañarme en mis primeros pasos en investigación en psiquiatría y todavía seguir aquí.

A David Fraguas, por tanta ciencia conjunta y prestar oído a mi melancolía.

A mis compañeros del 'prefa' y el resto de compañeros del Servicio, que me enseñan mucho día tras día.

A Belén Fernández Castilla por el apoyo estadístico en las primeras fases de los análisis, al Dr. Antonio Carrascosa Lezcano por proporcionarnos datos adicionales sobre los Estudios Españoles de Crecimiento, a Azucena por hacer siempre las cosas más fáciles y a todos los que a lo largo de estos años han facilitado que este trabajo saliera adelante.

Y por supuesto, a ti.

ÍNDICE GENERAL

Resumen.....	19
Summary.....	25
Introducción	31
Uso de antipsicóticos en niños y adolescentes	31
Eficacia de los antipsicóticos en niños y adolescentes	38
Efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación.....	47
Mecanismos biológicos relacionados con los efectos secundarios de tipo metabólico de los antipsicóticos de segunda generación	47
Efectos secundarios de tipo metabólico asociados al tratamiento con ASG en adultos.....	64
Efectos secundarios de tipo metabólico asociados al tratamiento con ASG en niños y adolescentes	76
Estudios comparativos de efectos secundarios de tipo metabólico en pacientes adultos y pediátricos	92
Factores implicados en el aumento de peso y alteraciones metabólicas asociados al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación	103
Limitaciones de estudios previos y aspectos pendientes en este campo	110
Justificación e hipótesis	113
Justificación	113
Hipótesis de trabajo	115
Objetivos	117
Material y Métodos	119
Participantes.....	119
Diseño.....	123
Medidas antropométricas y cardiovasculares	123
Parámetros metabólicos y hormonales	124
Complicaciones metabólicas	125
Tratamiento.....	128
Aspectos éticos y legales.....	128
Análisis estadísticos.....	129
Resultados.....	139
Discusión	245
Limitaciones y fortalezas	281
Implicaciones.....	287
Conclusiones	293
Bibliografía	295
Anexos	327
I. Modelos de consentimiento informado.....	329
II. Resultados suplementarios.....	337
III. Tablas suplementarias	363

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Indicaciones aprobadas para los antipsicóticos en Europa y EEUU	38
Tabla 2: Grado de evidencia disponible sobre la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación para diferentes indicaciones	45
Tabla 3: Perfil de efectos secundarios relacionados con el bloqueo de los diferentes tipos de receptor.....	49
Tabla 4: Estudios que evalúan aumento de peso y efectos secundarios de tipo metabólico en niños y adolescentes con seguimiento >12 semanas	86
Tabla 5: Estudios que comparan cambios en el peso, parámetros metabólicos y hormonales en población infanto-juvenil y adulta tratada con antipsicóticos de segunda generación	96
Tabla 6: Criterios empleados para calcular variables categóricas indicativas de complicaciones metabólicas en población pediátrica y adulta	127
Tabla 7: Características demográficas y clínicas de la muestra	142
Tabla 8: Características demográficas y clínicas de los pacientes pediátricos y adultos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina	144
Tabla 9: Cambios en z-IMC en niños y adolescentes tratados con risperidona (valores ajustados).....	181
Tabla 10: Cambios en z-IMC por grupo de edad (tres grupos) en pacientes tratados con ASG	182
Tabla 11: Cambios en z-IMC por grupo de edad (cuatro grupos) en pacientes tratados con ASG	187
Tabla 12: Cambios de z-IMC en pacientes pediátricos y adultos con buena adherencia en todas las visitas.....	193
Tabla 13: Frecuencia de pacientes pediátricos y adultos que experimentan incrementos de z-IMC clínicamente significativos durante el seguimiento.....	195
Tabla Suplementaria 1: Uso de tóxicos y medicación concomitante durante el seguimiento en los pacientes adultos y pediátricos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina	363
Tabla Suplementaria 2: Características demográficas y clínicas de los pacientes que finalizan y no finalizan el seguimiento de 24 semanas.....	366
Tabla Suplementaria 3: Diferencias entre pacientes naïve y cuasi-naïve en el grupo de pacientes pediátricos y adultos.....	368
Tabla Suplementaria 4: Diferencias entre pacientes pediátricos y adultos en variables antropométricas, metabólicas, cardiovasculares y de riesgo metabólico en la visita basal.....	369
Tabla Suplementaria 5: Cambios longitudinales en parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares en pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación y controles.....	370

Tabla Suplementaria 6: Cambios longitudinales en parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares en pacientes pediátricos y adultos tratados con olanzapina, quetiapina y risperidona	373
Tabla Suplementaria 7: Cambios longitudinales en variables de riesgo metabólico en pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación	377
Tabla Suplementaria 8: Cambios longitudinales en variables metabólicas dicotómicas en pacientes pediátricos y adultos tratados con risperidona	378
Tabla Suplementaria 9: Cambios longitudinales en variables metabólicas dicotómicas en pacientes pediátricos y adultos tratados con olanzapina	379
Tabla Suplementaria 10: Cambios longitudinales en variables metabólicas dicotómicas en pacientes pediátricos y adultos tratados con quetiapina	380
Tabla Suplementaria 11: Diferencias entre pacientes y controles adultos en la incidencia de complicaciones metabólicas durante el seguimiento	381
Tabla Suplementaria 12: Diferencias entre pacientes y controles pediátricos en la incidencia de complicaciones metabólicas durante el seguimiento	382
Tabla Suplementaria 13: Diferencias por antipsicótico en los cambios longitudinales en parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares en pacientes tratados con risperidona, olanzapina, y quetiapina	383
Tabla Suplementaria 14: Diferencias por antipsicótico en la incidencia de complicaciones metabólicas en pacientes adultos tratados con risperidona, olanzapina, y quetiapina	387
Tabla Suplementaria 15: Diferencias por antipsicótico en la incidencia de complicaciones metabólicas en pacientes pediátricos tratados con risperidona, olanzapina, y quetiapina	389
Tabla Suplementaria 16: Diferencias por grupo de edad en los cambios longitudinales en parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares en pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación	391
Tabla Suplementaria 17: Diferencias por grupo de edad en la incidencia de complicaciones metabólicas durante el seguimiento	394

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tasas de prescripción de antipsicóticos en niños, adolescentes y adultos entre 1993 y 2009 en EEUU por cada 100 habitantes.	32
Figura 2. Prevalencia anual por cada cien habitantes de uso de antipsicóticos en cohortes de cinco países entre 2005 y 2012 en pacientes menores de 19 años de edad.....	32
Figura 3. Número necesario a tratar para diferentes indicaciones de la risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol.....	46
Figura 4. Receptores sobre los que actúan los principales antipsicóticos de segunda generación y afinidad relativa.....	48
Figura 5. Incremento de peso asociado al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en estudios a corto plazo controlados con placebo.....	64
Figura 6. Incremento de peso asociado al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en estudios de más de 6 semanas de duración realizados en pacientes adultos.....	65
Figura 7. Aumento de peso asociado al tratamiento con antipsicóticos en pacientes con primeros episodios psicóticos sin exposición previa (estudio PAFIP).....	66
Figura 8. Cambios en parámetros lipídicos asociados al tratamiento con antipsicóticos en pacientes con primeros episodios psicóticos sin exposición previa a antipsicóticos (cohorte PAFIP)	70
Figura 9. Riesgo de desarrollar incrementos de peso clínicamente significativos durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes.....	77
Figura 10. Incremento de peso durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes.....	77
Figura 11. Incremento en los niveles de glucosa respecto a placebo durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes.....	78
Figura 12. Incremento en los niveles de colesterol total respecto a placebo durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes.....	79
Figura 13. Incremento en los niveles de triglicéridos respecto a placebo durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes.....	79
Figura 14. Cambios en peso y puntuaciones z de IMC durante los primeros tres meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes con mínima exposición previa a antipsicóticos (estudio SATIETY).....	81
Figura 15. Cambios en parámetros relacionados con la homeostasis de la glucosa tras tres meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes con mínima exposición previa a antipsicóticos (estudio SATIETY).....	82
Figura 16. Cambios en parámetros lipídicos tras tres meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes con mínima exposición previa a antipsicóticos (estudio SATIETY).....	82

Figura 17. Riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas tras tres meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes sin exposición previa a antipsicóticos (estudio SATIETY).....	83
Figura 18: Variabilidad interindividual en el aumento de peso asociado al tratamiento con olanzapina y risperidona	103
Figura 19. Incremento de peso asociado al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en pacientes pediátricos y adultos naïve y no naïve	105
Figura 20. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio.....	122
Figura 21. Cambio en puntuaciones z de IMC en pacientes y controles adultos durante las 24 semanas de seguimiento.....	158
Figura 22. Cambios en puntuaciones z de IMC en pacientes y controles pediátricos durante el seguimiento	159
Figura 23. Incrementos en z-IMC en pacientes adultos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina.....	164
Figura 24. Incrementos en z-IMC en pacientes pediátricos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina.....	165
Figura 25. Incrementos de z-IMC clínicamente significativos en los pacientes pediátricos y adultos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina	169
Figura 26. Cambios en z-IMC en los pacientes pediátricos y adultos tratados con risperidona durante el seguimiento	171
Figura 27. Cambios en z-IMC en pacientes pediátricos y adultos tratados con olanzapina durante el seguimiento.....	172
Figura 28. Cambios en z-IMC en pacientes pediátricos y adultos tratados con quetiapina	173
Figura 29. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en el grupo de pacientes tratados con todos los ASG	175
Figura 30. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en el grupo de pacientes tratados con todos los ASG	175
Figura 31. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en el grupo de pacientes tratados con risperidona	176
Figura 32. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en el grupo de pacientes tratados con risperidona	177
Figura 33. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 6 semanas en el grupo de pacientes tratados con olanzapina	178
Figura 34. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en el grupo de pacientes tratados con olanzapina	178
Figura 35. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en el grupo de pacientes tratados con olanzapina	179
Figura 36. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en el grupo de pacientes tratados con quetiapina.....	180
Figura 37. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en el grupo de pacientes tratados con quetiapina.....	180
Figura 38. Cambios en z-IMC en niños y adolescentes tratados con risperidona	182

Figura 39. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con todos los ASG utilizando tres grupos de edad.....	184
Figura 40. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con risperidona utilizando tres grupos de edad.....	185
Figura 41. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con olanzapina utilizando tres grupos de edad.....	186
Figura 42. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con quetiapina utilizando tres grupos de edad.....	187
Figura 43. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con todos los ASG utilizando cuatro grupos de edad.....	189
Figura 44. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con risperidona utilizando cuatro grupos de edad.....	190
Figura 45. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con olanzapina utilizando cuatro grupos de edad.....	191
Figura 46. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con quetiapina utilizando cuatro grupos de edad.....	192
Figura 47. Porcentaje de pacientes que desarrollan incrementos clínicamente significativos en z-IMC en función del grupo de edad.....	195
Figura 48. Cambios en glucosa en pacientes pediátricos y adultos tratados con risperidona	200
Figura 49. Cambios en glucosa en pacientes pediátricos y adultos tratados con olanzapina	201
Figura 50. Cambios en glucosa en pacientes pediátricos y adultos tratados con quetiapina	203
Figura 51. Cambios en LDL colesterol en los pacientes tratados con olanzapina	205
Figura 52. Cambios en triglicéridos en los pacientes tratados con quetiapina	206
Figura 53. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en los pacientes tratados con todos los ASG	219
Figura 54. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en los pacientes tratados con todos los ASG	220
Figura 55. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en los pacientes tratados con risperidona	221
Figura 56. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en los pacientes tratados con risperidona	221
Figura 57. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en los pacientes tratados con olanzapina	222
Figura 58. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en los pacientes tratados con quetiapina.....	223
Figura 59. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en los pacientes tratados con quetiapina.....	223

ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina

AP: Antipsicótico

APG: Antipsicótico de Primera Generación

ASG: Antipsicótico de Segunda Generación

CAFEPS: *Child and Adolescent First Episode Study*

DSM-IV-TR: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EMA: *European Medicines Agency*

ES: Tamaño del efecto

FC: Frecuencia cardíaca

FDA: *Food and Drugs Administration*

GAF: *Global Assessment of Functioning*

GH: Hormona de crecimiento

HCys: Homocisteína

HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada

HDL: Lipoproteínas de alta densidad (*High Density Lipoprotein*)

HOMA-IR: *Homeostatic Model of Insulin Resistance*

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (*High Performance Liquid Chromatography*)

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de Masa Corporal

LDL: Lipoproteínas de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*)

ND: No disponible

NNH: *Number needed to harm*

NNT: Número necesario a tratar (*Number needed to treat*)

NS: No significativo

PAFIP: Programa Asistencial de las Fases Iniciales de la Psicosis

PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*

PEPS: Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos

OLZ: Olanzapina

OR: Razón de probabilidades (*odds ratio*)

PRL: Prolactina

QTP: Quetiapina

RIS: Risperidona

SATIETY: *Second-Generation Antipsychotic Treatment Indications, Effectiveness and Tolerability in Youth*

SEP: Síntomas extrapiramidales

SNP: Polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide polymorphism*)

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TEA: Trastorno del espectro autista

TG: Triglicéridos

TGD: Trastorno generalizado del desarrollo

YMRS: *Young Mania Rating Scale*

z-IMC: Puntuaciones z del índice de masa corporal

Resumen

Introducción: Algunos estudios sugieren que el riesgo de experimentar efectos secundarios de tipo metabólico en pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación (ASG) puede estar incrementado en niños y adolescentes respecto a adultos. Hasta el momento, ningún estudio prospectivo ha explorado de forma específica el efecto de la edad sobre este tipo de efectos secundarios en pacientes pediátricos y adultos con mínima exposición previa a antipsicóticos, teniendo en cuenta los cambios antropométricos esperables por la edad en el grupo de pacientes pediátricos.

Hipótesis: 1) El tratamiento con ASG durante 24 semanas estará asociado con aumento de peso y alteraciones metabólicas en pacientes pediátricos y adultos. 2) Existirá un perfil diferencial de efectos secundarios según el antipsicótico, con mayor aumento de peso en los pacientes tratados con olanzapina en ambos grupos de edad. 3) El tratamiento con ASG durante 24 semanas se asociará con mayores alteraciones en la composición corporal en los pacientes pediátricos que en adultos. 4) El efecto de los cambios en la composición corporal sobre el desarrollo de algunas alteraciones metabólicas será mayor en el grupo de pacientes pediátricos que en adultos. 5) Algunas variables demográficas y clínicas modularán las trayectorias individuales de cambio en las variables de riesgo metabólico durante el seguimiento en ambos grupos de edad.

Objetivos: 1) Analizar los cambios longitudinales en variables antropométricas y otras variables de riesgo metabólico durante las primeras 24 semanas de tratamiento con ASG en

pacientes pediátricos y adultos con mínima exposición previa a antipsicóticos. 2) Comparar las trayectorias de cambios longitudinales en dichas variables a) entre pacientes de los dos grupos de edad y una muestra de controles sin patología psiquiátrica pareados por edad y sexo, b) entre los tres antipsicóticos principales en ambos grupos de edad y c) entre el grupo de pacientes pediátricos y adultos. 3) Analizar el efecto de los cambios en la composición corporal sobre los cambios en otras variables de riesgo metabólico durante el seguimiento en ambos grupos de edad. 4) Identificar posibles predictores de las trayectorias individuales de cambio en variables de riesgo metabólico en pacientes pediátricos y adultos.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo, de 24 semanas de duración realizado en diez hospitales universitarios españoles. Se reclutaron pacientes de cualquier edad con exposición previa a antipsicóticos ≤ 10 días a los que se les prescribió un ASG por cualquier diagnóstico DSM-IV-TR y un grupo de controles sin patología psiquiátrica de las mismas áreas geográficas. Todos los participantes o sus representantes legales proporcionaron consentimiento informado por escrito. Se evaluaron parámetros antropométricos, metabólicos, hormonales y cardiovasculares en la visita basal y las visitas de 6, 12 y 24 semanas de seguimiento. Se calcularon puntuaciones z de índice de masa corporal (z -IMC) ajustadas por edad y sexo en el grupo de participantes pediátricos (edad < 18 años en la visita basal) y ajustadas por sexo en el grupo de adultos. Se definió el incremento de peso clínicamente significativo como un aumento de z -IMC ≥ 0.5 . Se calculó la prevalencia de diferentes complicaciones metabólicas en cada visita usando definiciones adaptadas para cada grupo de edad. Se emplearon modelos lineales mixtos y ecuaciones de estimación generalizada para llevar a cabo los análisis estadísticos, controlando por posibles factores de confusión.

Resultados: Se incluyeron 361 pacientes (226 pediátricos y 135 adultos) y 142 controles (18 pediátricos y 124 adultos). En los pacientes de ambos grupos de edad se detectaron incrementos significativos en z -IMC, peso, perímetro abdominal, colesterol total, LDL-colesterol y leptina y en la prevalencia de sobrepeso y obesidad durante el seguimiento. En el grupo de pacientes pediátricos, se detectaron además incrementos significativos en triglicéridos y tensión arterial diastólica y en la prevalencia de obesidad abdominal, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. En ambos grupos de edad, la olanzapina se asoció con mayor riesgo de desarrollar incrementos de z -IMC clínicamente significativos que la risperidona y la quetiapina. Los pacientes pediátricos tratados con ASG presentaron incrementos de z -IMC significativamente mayores que los adultos en las visitas de 12 ($d=0.54$) y 24 semanas ($d=0.43$) y mayor riesgo de desarrollar incrementos de z -IMC clínicamente significativos durante el seguimiento (OR 1.98, IC 95% [1.37, 2.85]). Se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad para la olanzapina y la quetiapina, con mayor incremento de z -IMC en pacientes pediátricos respecto a adultos en las visitas de 12 ($d=0.88$) y 24 semanas ($d=1.10$) para la olanzapina y en la visita de 12 semanas para la quetiapina ($d=0.62$). Se detectó mayor riesgo en el grupo de pacientes pediátricos que en adultos de desarrollar incrementos de z -IMC clínicamente significativos en los pacientes tratados con los tres antipsicóticos (risperidona: OR 2.26, IC 95% [1.16, 4.42], olanzapina: OR 3.80, IC 95% [1.53, 9.41]; quetiapina: OR 3.37, IC 95% [1.26, 9.02]). El incremento de z -IMC explicó un mayor porcentaje de la varianza en los cambios longitudinales en colesterol, insulina e índice de resistencia a la insulina HOMA-IR en el grupo de pacientes pediátricos que en el de adultos. En el grupo de pacientes pediátricos se identificaron como predictores significativos de los cambios en z -IMC el antipsicótico

empleado y la dosis acumulada de antipsicótico. En el grupo de adultos, se identificaron los mismos predictores y la puntuación de z -IMC basal, con mayores incrementos en los pacientes adultos con menor z -IMC en la visita basal. El sexo, el diagnóstico de psicosis y el tratamiento psicofarmacológico concomitante modifican el riesgo de desarrollar algunos efectos secundarios de tipo metabólico, con diferencias en función del parámetro estudiado y el grupo de edad.

Conclusiones: 1) El tratamiento con ASGs se asocia con cambios significativos en la composición corporal y aumento de peso clínicamente significativo durante las primeras 24 semanas de tratamiento en los pacientes pediátricos y adultos. En ambos grupos de edad, se detectan incrementos significativos en parámetros lipídicos y en la leptina. 2) En ambos grupos de edad, la olanzapina se asocia con mayores cambios en la composición corporal y mayor riesgo de desarrollar incrementos de peso clínicamente significativos. 3) Los niños y adolescentes tratados con ASGs presentan mayor aumento de peso que los adultos durante las primeras 24 semanas de tratamiento. Las diferencias entre ambos grupos de edad son más marcadas en el grupo de pacientes tratados con olanzapina. 4) El efecto de los cambios en el peso sobre el desarrollo de resistencia a la insulina es mayor en el grupo de pacientes pediátricos que en adultos. 5) Los pacientes pediátricos y adultos que reciben mayor dosis acumulada de antipsicótico y los pacientes adultos con menor z -IMC en la visita basal tienen mayor riesgo de presentar cambios significativos en la composición corporal durante el seguimiento. El sexo, el diagnóstico de psicosis y el tratamiento psicofarmacológico concomitante modulan el riesgo de desarrollar algunos efectos secundarios de tipo metabólico en ambos grupos de edad. 6) Los pacientes tratados con ASG deben ser objeto de monitorización estrecha para llevar a cabo una identificación e intervención precoz de

los efectos secundarios de tipo metabólico, especialmente en el caso de los niños y adolescentes. El conocimiento de factores asociados con el riesgo de desarrollar este tipo de efectos secundarios puede permitir personalizar la monitorización e intervención en los pacientes pediátricos y adultos tratados con ASG, en la línea de los abordajes actuales de medicina de precisión.

Summary

Background: Preliminary evidence suggests that children and adolescents treated with second-generation antipsychotics (SGA) may be at higher risk for experiencing metabolic adverse effects than adults. To our knowledge, no previous prospective study has specifically explored the effect of age on the risk of metabolic side effects in pediatric and adult patients with minimal prior exposure to antipsychotics, while accounting for the age-expected body composition changes in the group of pediatric patients.

Hypotheses: 1) Treatment with SGA for 24 weeks will be associated with weight gain and significant changes in other metabolic measures in pediatric and adult patients. 2) There will be a differential profile of adverse effects depending on the antipsychotic, with greater weight gain in patients treated with olanzapine in both age groups. 3) Treatment with SGAs for 24 weeks will be associated with greater changes in body composition in the group of pediatric patients relative to the group of adult patients. 4) The effect of changes in body composition on the development of some metabolic disturbances will be greater in the group of pediatric patients than in adult patients. 5) Some demographic and clinical variables will modulate the individual trajectories of changes in body composition and metabolic measures and the risk of developing metabolic complications during follow-up in both age groups.

Aims: 1) To assess longitudinal changes in body composition, metabolic, hormonal and cardiovascular measures during the first 24 weeks of treatment with SGA in pediatric and

adult patients with minimal prior exposure to antipsychotics. 2) To compare the trajectories of longitudinal changes in body composition, metabolic, hormonal and cardiovascular measures a) between patients of both age groups and a sample of age- and sex-matched controls with no psychiatric diagnosis, b) between the main antipsychotics in this sample in the two age groups, and c) between pediatric and adult patients, while controlling for potential confounding variables. 3) To assess the effect of changes in body composition measures on longitudinal changes in metabolic, hormonal and cardiovascular measures in both age groups during follow-up. 4) To identify potential predictors of individual trajectories of longitudinal changes in body composition, metabolic, hormonal and cardiovascular measures during follow-up in pediatric and adult patients.

Methods: This was a 24-week, prospective, observational study conducted in ten university hospitals in Spain. We recruited participants of any age with prior antipsychotic exposure ≤ 10 days who had been prescribed an SGA for any DSM-IV-TR diagnosis, and a sample of controls with no psychiatric diagnosis from the same geographic areas as the patients. All participants or their legal representatives provided written informed consent. We assessed body composition, metabolic, hormonal, and cardiovascular measures at baseline and after 6, 12, and 24 weeks of treatment. In the group of pediatric participants (< 18 years of age at baseline), we calculated age- and sex-adjusted z -scores for body mass index (z -BMI); for adult participants, we calculated sex-adjusted z -scores for BMI based on the data from the adult control sample. We defined clinically significant weight gain as an increase ≥ 0.5 in z -BMI. We calculated the prevalence of different metabolic complications at each visit using age-adjusted criteria. We used linear mixed models and generalized estimating equations to analyze longitudinal changes and establish comparisons between the different groups

(patients vs. controls, by antipsychotic, and by age group (pediatric vs adult patients)), while controlling for potential confounding factors.

Results: The study sample consisted of 226 pediatric patients, 18 pediatric controls, 135 adult patients, and 124 adult controls. In both age groups, treatment with SGAs for 24 weeks was associated with significant increases in z -BMI, weight, waist circumference, total cholesterol, LDL cholesterol, and leptin, as well as in the prevalence of overweight and obesity during follow-up. In the group of pediatric patients treated with SGA as whole, we also found significant increases in triglycerides and diastolic blood pressure, as well as in the prevalence of abdominal obesity, hypertriglyceridemia, and hypercholesterolemia. Olanzapine was associated with a greater risk of clinically significant weight gain than both quetiapine and risperidone in the two age groups. Pediatric patients showed a significantly greater increase in z -BMI than adults at the week 12 ($d=0.54$) and week 24 ($d=0.43$) follow-up visits and a greater risk of clinically significant weight gain during follow-up (OR 1.98, 95% CI [1.37, 2.85]). We found a significant effect of age group on z -BMI increase for olanzapine and quetiapine, with significant differences between pediatric and adult patients at the week 12 ($d=0.88$) and week 24 ($d=1.10$) follow-up visits for olanzapine and at the week 12 follow-up visit for quetiapine ($d=0.62$). We also found a greater risk of clinically significant weight gain in pediatric patients treated with the three antipsychotics relative to adults (risperidone: OR 2.26, 95% CI [1.16, 4.42]; olanzapine: OR 3.80, 95% CI [1.53, 9.41]; quetiapine: OR 3.37, 95% CI [1.26, 9.02]). The increase in z -BMI accounted for a higher percentage of the explained variance in the longitudinal changes in total cholesterol, insulin, and insulin resistance index HOMA-IR in the group of pediatric patients relative to adult patients. In the pediatric patient group, we identified antipsychotic

and cumulative antipsychotic dose as significant predictors of longitudinal changes in z -BMI. In the adult patient group, we identified the same predictors along with baseline z -BMI, with greater increases in z -BMI in adult patients with lower baseline z -BMI. Sex, a diagnosis of psychosis or concomitant treatment with other psychotropic drugs modify the risk of developing some metabolic side effects, with age-dependent differences depending on the parameter assessed.

Conclusions: 1) Treatment with SGA is associated with significant changes in body composition measures and clinically significant weight gain during the first 24 weeks of treatment in both pediatric and adult patients. In both age groups, there are also significant increases in measures of lipid homeostasis and leptin in this same period. 2) In both age groups, olanzapine is associated with greater changes in body composition parameters and a greater risk of clinically significant weight gain. 3) Children and adolescents treated with SGA show significantly greater weight gain as compared with adults during the first 24 weeks of treatment. Differences between the two age groups seem to be more marked in olanzapine-treated patients. 4) The effect of weight gain on the development of insulin resistance is greater in the group of pediatric patients than in adult patients. 5) Pediatric and adult patients receiving a higher cumulative dose of antipsychotics and adult patients with lower baseline BMI z -scores seem to be at higher risk of significant changes in body composition parameters during follow-up. Sex, diagnosis of psychosis, and concomitant use of other psychotropic medications seem to modulate the risk of developing other metabolic side effects in both age groups. 6) Patients treated with SGA should be closely monitored to enable early identification and treatment of metabolic side effects, especially in children and adolescents. Knowledge of factors associated with an increased risk of developing these

kinds of side effects may help to personalize monitoring strategies and interventions in pediatric and adult patients treated with SGA, along the lines of current precision medicine approaches.

Introducción

Uso de antipsicóticos en niños y adolescentes

Los trastornos neuropsiquiátricos constituyen una de las principales causas de carga de enfermedad y discapacidad en el mundo, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes.^{1,2} La mayoría de los trastornos psiquiátricos tienen su inicio en la infancia y la adolescencia.³ Se estima que entre un 10 y un 20% de la población mundial experimenta algún trastorno psiquiátrico antes de los 18 años de edad,⁴ con cifras similares en nuestro medio.⁵ Los trastornos psiquiátricos de inicio en la infancia y la adolescencia tienen graves consecuencias a nivel social y se asocian con importante morbimortalidad, al afectar a individuos que no han completado su desarrollo psicosocial y educativo.

La atención que se ofrece a los niños y adolescentes que presentan trastornos mentales varía ampliamente según el medio, con diferencias en el uso de tratamientos psicotrópicos y psicoterapia, pero en general se ha producido un incremento en uso de tratamientos psicofarmacológicos en esta población en los últimos años.⁶⁻¹⁰ Entre ellos, cabe destacar cómo a lo largo de las últimas dos décadas se ha producido un marcado aumento en el uso de antipsicóticos en todos los grupos de edad, especialmente antipsicóticos de segunda generación (ASG).¹¹⁻¹³ Aunque el uso de antipsicóticos en los niños menores de doce años podría haberse estabilizado recientemente,¹⁴ en términos generales el incremento en el uso de antipsicóticos en niños y adolescentes ha sido significativamente más marcado que en adultos (ver [Figura 1](#)).¹¹

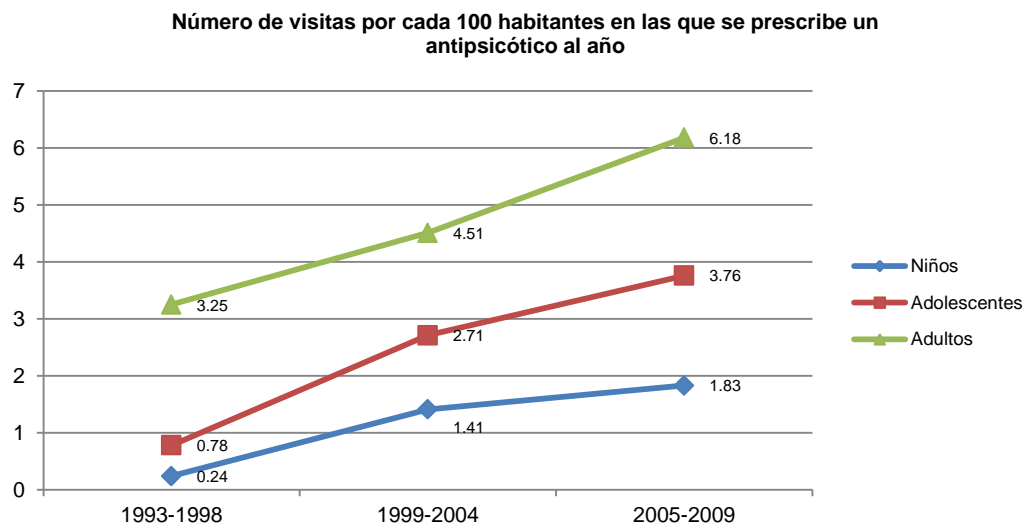


Figura 1. Tasas de prescripción de antipsicóticos en niños, adolescentes y adultos entre 1993 y 2009 en EEUU por cada 100 habitantes.

Basado en Olfson et al., 2012.¹¹

La prevalencia del uso de antipsicóticos presenta importantes variaciones regionales, con tasas de uso significativamente menores en la mayoría de los países europeos que en los EEUU.^{6,15} Sin embargo, este incremento también se ha podido detectar en países pertenecientes a la UE (ver [Figura 2](#)).¹⁶⁻¹⁹

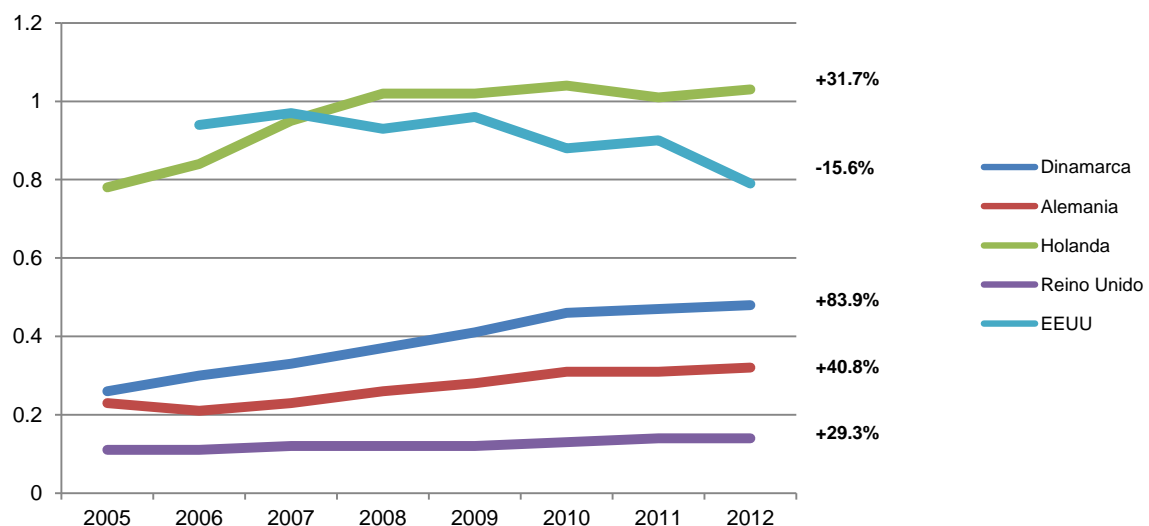


Figura 2. Prevalencia anual por cada cien habitantes de uso de antipsicóticos en cohortes de cinco países entre 2005 y 2012 en pacientes menores de 19 años de edad.

Basado en Kalverdijk et al., 2017.¹⁷

Hay que tener en cuenta que este aumento en la prescripción de antipsicóticos se da en el contexto de un aumento en el número de consultas psiquiátricas en niños y adolescentes²⁰ y en el número de diagnósticos psiquiátricos para los que los antipsicóticos pueden tener indicación en este grupo de edad (ej. trastorno bipolar).²¹ Sin embargo, el aumento en la prescripción de antipsicóticos parece deberse, en gran parte, al aumento de su uso fuera de indicación,^{11,16} sobre todo para el manejo de alteraciones conductuales en niños con trastornos de tipo externalizante, trastornos del estado de ánimo y, en menor medida, trastornos del neurodesarrollo o retraso mental.^{14,22-24}

Como posibles explicaciones para este aumento en el uso de ASG en población infanto-juvenil cabe destacar:^{25,26} a) Mayor relevancia del modelo médico para explicar la sintomatología emocional y conductual en niños y adolescentes. b) Evidencia creciente de que una gran proporción de los trastornos psiquiátricos que se detectan en la edad adulta tienen su inicio en la infancia y la adolescencia^{3,27} y que existe una continuidad entre diagnósticos a lo largo de la vida.²⁸ La duración de los trastornos mentales en la infancia y adolescencia se asocia de forma significativa con la presencia de trastornos en la edad adulta,²⁹ lo que sugiere que el tratamiento adecuado en etapas precoces puede resultar clave para reducir la morbilidad relacionada en la edad adulta. c) Mayor conocimiento sobre la eficacia de los antipsicóticos para el manejo de determinados síntomas fuera de indicación en niños y adolescentes (ej. agresividad).³⁰ d) Escasez de alternativas seguras y fáciles de utilizar (ej. por sus necesidades de monitorización o perfil de efectos adversos). e) Acceso limitado a tratamientos no farmacológicos, a especialistas en psiquiatría infanto-juvenil o determinados recursos como las plantas de hospitalización especializadas. f) Opciones terapéuticas limitadas en poblaciones vulnerables con riesgo incrementado de

presentar sintomatología conductual (ej. niños con discapacidad, tutelados o procedentes de entornos más desfavorecidos).³¹

Además de un aumento del número de prescripciones, se ha descrito un aumento en el tiempo en el que se mantienen este tipo de tratamientos,¹⁸ del uso de polifarmacia incluyendo antipsicóticos, sobre todo en combinación con antidepresivos y estimulantes,³² de la prescripción por otros profesionales diferentes a los psiquiatras infanto-juveniles¹⁴ y de bajas tasas de uso de intervenciones psicoterapéuticas.¹⁴ En EEUU, en el año 2016, aproximadamente el 30% y 50% de los pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro autista (TEA) o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), respectivamente, no habían recibido tratamiento psicosocial.³³ En un estudio realizado en EEUU, menos del 50% de los niños y adolescentes a los que se prescribió un antipsicótico habían recibido tratamiento psicosocial en los tres meses anteriores.³⁴

Los datos sugieren que existe una gran distancia entre la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los ASG en niños y adolescentes y la extensión de su uso. En población infanto-juvenil la información sobre la seguridad de los tratamientos psicotrópicos es insuficiente y con frecuencia se basa en estudios a corto plazo, datos obtenidos en población adulta y en la práctica clínica habitual.¹³ Esto ha originado una preocupación creciente sobre el uso de este tipo de fármacos en población infanto-juvenil, especialmente en los casos para los que existen alternativas terapéuticas con un perfil de efectos adversos más benigno.³⁵ Esta preocupación se ve incrementada por el hecho de que la monitorización de los efectos adversos de tipo metabólico parece ser insuficiente tanto en adultos como especialmente en niños y adolescentes que reciben este tipo de tratamientos a largo plazo,³⁶⁻³⁸ incluso tras la advertencia de la FDA sobre el riesgo metabólico de este tipo de fármacos a finales de 2003.³⁹

Uso de antipsicóticos en niños y adolescentes en nuestro medio

Dos estudios realizados en nuestro medio ofrecen información sobre los patrones de uso de antipsicóticos en poblaciones clínicas de niños y adolescentes en España. El primer estudio, el estudio CAFEPS (*Child and Adolescent First Episode Psychosis Study*) se basa en una muestra de 110 pacientes con psicosis de inicio temprano (inicio de la psicosis antes de los 18 años de edad) de menos de 6 meses de duración reclutados en 6 centros hospitalarios españoles entre marzo de 2003 y noviembre de 2005.⁴⁰ El tratamiento fue asignado de forma naturalística siguiendo criterios clínicos. 34.5% de los pacientes recibían tratamiento con ASG en la visita basal y, en la línea de otros estudios previos, los ASG fueron los AP prescritos más frecuentemente.⁴⁰ Los antipsicóticos prescritos con mayor frecuencia al inicio del estudio fueron risperidona (N=50), quetiapina (N=18) y olanzapina (N=16). A lo largo de los primeros dos años de seguimiento, se produjo un incremento en el porcentaje de pacientes que recibía aripiprazol y ziprasidona, clozapina y que no recibía tratamiento psicofarmacológico.⁴¹ Los patrones de uso descritos en el estudio CAFEPS son similares a los que se describen en el estudio PEPS (“Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos”), que incluye una muestra de 335 pacientes con primeros episodios psicóticos de 7 a 35 años de edad reclutados entre abril de 2009 y abril de 2012.⁴² En el estudio PEPS, la mayoría de los pacientes recibieron un ASG por vía oral y el ASG prescrito con mayor frecuencia también fue la risperidona, lo que también está en la línea del estudio RAISE-ETP (*Recovery After an Initial Schizophrenia Episode Project’s Early Treatment Program*) de primeros episodios psicóticos en EEUU.⁴³ Las tasas de tratamiento concomitante con antidepresivos, estabilizadores del ánimo y ansiolíticos también son comparables entre los estudios PEPS y CAFEPS. Sin embargo, se reportan tasas más altas de prescripción de olanzapina y

aripiprazol (probablemente por la obtención de autorización relativamente reciente) y mayor tasa de polifarmacia con dos o más antipsicóticos en PEPS (24% vs. 15%).⁴⁴

El segundo estudio realizado en población infanto-juvenil se basa en una cohorte de 265 pacientes menores de 18 años de edad (4-17 años) sin exposición previa a antipsicóticos o con menos de 30 días de exposición en la visita basal a los que se les prescribió un AP por cualquier diagnóstico entre mayo de 2005 y abril de 2007.⁴⁵ La mayoría de las prescripciones fueron de ASG y más del 90% de las prescripciones fueron fuera de indicación, en la línea de otros estudios naturalísticos en población infanto-juvenil en países de nuestro entorno,^{46,47} aunque este porcentaje es mayor que el reportado en algunos estudios en EEUU,⁴⁸ probablemente por diferencias en las indicaciones obtenidas en los diferentes países. El ASG más prescrito fue la risperidona (entre 50-60% de las prescripciones según la visita), especialmente en pacientes con trastornos de conducta, mientras que la olanzapina fue el ASG más prescrito en los pacientes con trastornos de conducta alimentaria. Durante los 12 meses de seguimiento, aproximadamente un 16% de los pacientes cambiaron de AP (un porcentaje menor que en la muestra de CAFEPS, que solo incluía pacientes con psicosis)⁴¹ y un 8% recibió polifarmacia con dos o más antipsicóticos.⁴⁹ Las tasas de polifarmacia en esta muestra son similares a las reportadas en estudios previos en niños y adolescentes⁵⁰ y menores de las que se detectan en adultos.⁵¹

Ambos estudios ponen de manifiesto que 1) los ASG también constituyen la clase de AP más frecuentemente prescrita en nuestro medio, 2) que el uso fuera de indicación es frecuente, 3) que el ASG más frecuentemente prescrito como primera opción en nuestro medio es la risperidona, tanto para pacientes con psicosis como para usos fuera de indicación y 4) que en población infanto-juvenil el uso de olanzapina es menos frecuente que en población adulta con primeros episodios psicóticos en nuestro medio y EEUU,^{43,44} lo

que probablemente refleja las recomendaciones de la FDA sobre considerar la olanzapina como un fármaco de segunda opción en niños y adolescentes por su riesgo de efectos secundarios de tipo metabólico, en la línea de lo que también se ha detectado en EEUU.³⁹

Eficacia de los antipsicóticos en niños y adolescentes

La [Tabla 1](#) muestra las indicaciones aprobadas en EEUU por la FDA (Food and Drug Administration) y en Europa por la EMA (Europe Medicine Agency) para los antipsicóticos en población infanto-juvenil. Estas indicaciones se basan en estudios de eficacia, que en general se han llevado a cabo por parte de las empresas farmacéuticas y en ocasiones son el resultado de las solicitudes suplementarias de aprobación del uso de fármacos para indicaciones previamente no aprobadas para las que existen suficientes datos de eficacia y seguridad.⁵² Por ejemplo, en 2009 la FDA aprobó solicitudes suplementarias para ampliar el uso de la olanzapina y la quetiapina a la esquizofrenia y trastorno bipolar en pacientes pediátricos.

Tabla 1: Indicaciones aprobadas para los antipsicóticos en Europa y EEUU

ANTIPSIKÓTICO	INDICACIONES EN PSICOSIS (EMA)	OTRAS INDICACIONES (EMA)	FDA
Clorpromazina	Esquizofrenia y otras psicosis ≥ 1 año de edad	Manía, agitación por otras causas, náuseas-vómitos	Hiperactividad y trastornos de conducta graves en niños de 1 a 12 años de edad, tétanos, náuseas-vómitos
Haloperidol	Esquizofrenia y otras psicosis a partir de los 2 años de edad	Tourette, manía, trastornos de conducta (sobre todo cuando se asocian con hiperactividad o agresividad)	Esquizofrenia, trastornos de conducta, hiperactividad grave, Tourette en niños mayores de 3 años y adultos.
Clozapina	Esquizofrenia ≥ 16 años	No	No
Aripiprazol	Esquizofrenia ≥ 15 años Larga duración: adultos	Manía hasta 12 semanas en ≥ 13 años	Esquizofrenia ≥ 13 , trastorno bipolar ≥ 10 , irritabilidad en trastornos del espectro autista 5-17 años, Tourette 6-18 años
Paliperidona	Oral: esquizofrenia ≥ 15 Larga duración: adultos	No	Esquizofrenia ≥ 12 Larga duración: adultos
Risperidona	No	Tratamiento a corto plazo de la agresividad en trastornos de conducta y discapacidad intelectual de 5 a 18 años	Esquizofrenia ≥ 13 , trastorno bipolar ≥ 10 , irritabilidad en trastornos del espectro autista 5-17 años

ANTIPSIKÓTICO	INDICACIONES EN PSICOSIS (EMA)	OTRAS INDICACIONES (EMA)	FDA
Quetiapina	No	No	Esquizofrenia ≥13, manía ≥10 años
Olanzapina	No	No	Esquizofrenia y episodios maníacos-mixtos ≥13. Segunda línea por efectos secundarios. Combinación olanzapina-fluoxetina para depresión bipolar.
Asenapina	No	No Manía en adultos, estudios en marcha en pacientes pediátricos: 10-17 años	No Esquizofrenia y manía en adultos
Amisulpride	Contraindicado en niños En algunos países europeos, incluida España se puede usar ≥ 15-18 años	No	No
Ziprasidona	No	Episodios maníacos o mixtos graves ≥ 10 años	No
Lurasidona	No	No	Esquizofrenia ≥13, episodios depresivos mayores en trastorno bipolar I ≥10

EMA: European Medicines Agency, FDA: Food and Drug Administration

A continuación se expone de forma breve la evidencia que existe para el uso de los ASG para diferentes diagnósticos psiquiátricos (fuera y dentro de indicación) en población infante-juvenil.

Esquizofrenia

Un meta-análisis en red reciente que evaluó el tratamiento agudo de niños y adolescentes con trastornos del espectro de la esquizofrenia identificó 12 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de entre 6 y 12 semanas de duración que evaluaron los siguientes ASG: aripiprazol, asenapina, paliperidona, risperidona, quetiapina, olanzapina, molindona y ziprasidona. Los cambios en sintomatología psicótica total medidos con la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) fueron similares entre todos los ASG, excepto para la ziprasidona, que podría tener menor eficacia. Todos los ASG mostraron eficacia significativamente mayor que placebo excepto la ziprasidona y la asenapina. Para el resto de variables de eficacia, incluida la PANSS positiva, el efecto fue similar para todos los ASG. También existe evidencia que apoya la eficacia del tratamiento con clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia de inicio temprano.⁵³ Su eficacia podría ser superior a la de otros ASG para el tratamiento de la esquizofrenia resistente.^{54,55} Estudios recientes apoyan también la eficacia de la lurasidona en el tratamiento agudo de la esquizofrenia, con un perfil de efectos adversos de tipo metabólico relativamente benigno⁵⁵ y del aripiprazol como estrategia de mantenimiento en niños y adolescentes con esquizofrenia.⁵⁶

Trastorno bipolar

Un meta-análisis que evaluó la eficacia y la seguridad de los ASG y los estabilizadores de ánimo para el tratamiento de la manía aguda identificó 5 ECAs doble ciego controlados con placebo ($n=1140$) de menos de 12 semanas de duración evaluando aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona.⁵⁷ Se incluyeron también ECAs de las mismas características evaluando estabilizadores de ánimo en población pediátrica y ASG y estabilizadores en adultos. En niños y adolescentes, el tratamiento con los 5 ASG se mostró

significativamente más eficaz que el placebo en la sintomatología maníaca evaluada con la *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Como grupo, el tratamiento con ASG se mostró más eficaz que el tratamiento con estabilizadores del ánimo en sintomatología maníaca, con tasas similares de respuesta, remisión y discontinuación en los pacientes tratados con ambos grupos de fármacos. El número necesario para tratar (*number needed to treat*) para la manía (respuesta o remisión) de los ASG sería de aproximadamente 4. Más recientemente, se han realizado ECAs que ofrecen evidencia adicional sobre la eficacia de la quetiapina⁵⁸, asenapina⁵⁹ y risperidona^{60,61} en el tratamiento de la manía aguda. En el caso de la depresión bipolar, se ha llevado a cabo un ECA evaluando la eficacia de la quetiapina de liberación prolongada que no detectó diferencias significativas respecto a placebo⁶² y otro evaluando la eficacia de la combinación de olanzapina-fluoxetina que sí resultó positivo.⁶³ Recientemente, la lurasidona también ha mostrado eficacia para el tratamiento de la depresión bipolar en niños y adolescentes.⁶⁴

En el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar de inicio temprano (>12 semanas), existe aún escasa evidencia. En una revisión sistemática identificamos únicamente dos ECAs evaluando aripiprazol, tres estudios abiertos evaluando quetiapina y ziprasidona y dos estudios abiertos evaluando la eficacia de ASGs en combinación (risperidona junto a litio o valproato) en población infanto-juvenil.⁶⁵ El aripiprazol ha mostrado eficacia en la prevención de recaídas en niños de 4 a 9 años de edad en un ECA controlado con placebo, aunque el tiempo medio hasta la recaída fue corto en ambos brazos. En estudios no controlados, existe evidencia que sugiere que la quetiapina también puede ser eficaz para la prevención de recaídas y para la quetiapina, ziprasidona y la combinación de risperidona con valproato o litio para la estabilización sintomática a largo de plazo en este tipo de pacientes.⁶⁵

Autismo y trastornos generalizados del desarrollo

Una revisión sistemática reciente identificó 16 ECAs evaluando ASG para el tratamiento de pacientes con autismo y otros trastornos generalizados del desarrollo (TGD). 9 estudios compararon diferentes ASG frente a placebo (6 risperidona, 2 aripiprazol, 1 olanzapina), 4 compararon diferentes dosis del mismo ASG frente a placebo (2 risperidona, 1 lurasidona, 1 aripiprazol), 1 comparó dos ASG entre sí (aripiprazol vs risperidona) y 2 estudios compararon ASG (risperidona y olanzapina) con haloperidol.⁶⁶ Los resultados de este meta-análisis y otras revisiones sugieren que los ASG como grupo pueden ser eficaces para reducir la irritabilidad y posiblemente otros grupos de síntomas.⁶⁷ Tanto la risperidona como el aripiprazol parecen más eficaces que el placebo para la reducción de la irritabilidad.⁶⁶ El NNT para la risperidona en el tratamiento de la irritabilidad en autismo o TGD parece ser bastante bajo (aproximadamente 1.5), mientras que para aripiprazol se ha estimado un NNT de aproximadamente 2-4. Parece que la eficacia de la risperidona es mayor en pacientes con mayor gravedad. En un ECA pequeño en olanzapina se obtuvieron resultados similares (NNT 3.3).³⁰ Dos estudios abiertos han evaluado la eficacia de la quetiapina. Uno de ellos reportó resultados negativos y mala tolerabilidad,⁶⁸ mientras que el otro, que empleó dosis bajas, sugiere una posible eficacia para mejorar la agresividad y el sueño.⁶⁹ Existe además cierta evidencia basada en series de casos para la clozapina⁷⁰ y basada en series de casos⁷¹ y un estudio abierto con tamaño muestral muy pequeño para la ziprasidona.⁷²

Trastornos de conducta y otros trastornos externalizantes

En una revisión sistemática reciente se identificaron 10 ECAs comparando ASG con placebo en pacientes con trastornos de conducta ($k=8$ con risperidona (en su mayoría

realizados en pacientes con discapacidad intelectual), $k=1$ con quetiapina y $k=1$ con ziprasidona). La mayoría de los ensayos clínicos incluyeron un bajo número de participantes.⁷³ La risperidona se ha mostrado eficacia en el control de los trastornos de conducta tanto a corto plazo como en el tratamiento de mantenimiento, con NNT de aproximadamente 2-3.^{30,73} Los ensayos realizados con quetiapina y ziprasidona sugieren una posible eficacia, pero el pequeño tamaño muestral limitó la capacidad para detectar efectos significativos en comparación con placebo, especialmente en el estudio de ziprasidona.⁷³ Existe evidencia basada en estudios abiertos que también sugieren la posible utilidad de la clozapina,⁷⁴ la olanzapina⁷⁵ y el aripiprazol.^{76,77}

Tics y síndrome de Tourette

En una revisión sistemática se identificaron 9 estudios en los que se evaluó la eficacia de los antipsicóticos para el tratamiento del trastorno por tics (en su mayoría en el contexto de síndrome de Tourette) en población pediátrica.⁶⁶ Estos estudios evaluaron los siguientes fármacos comparándolos con placebo o entre sí (*head to head*): pimozida ($k=2$), risperidona ($k=3$), haloperidol ($k=2$), aripiprazol ($k=2$) y ziprasidona ($k=1$). Los resultados de algunos ECAs individuales parecen apoyar la posible eficacia de algunos ASG para el manejo de tics en población infanto-juvenil (risperidona (aunque basado en 2 ECAs que incluyen también algunos pacientes adultos),^{78,79} aripiprazol,^{80,81} ziprasidona⁸²) respecto a placebo y respecto a algunos APG como la pimozida.⁸³ También existen datos de estudios abiertos que sugieren la posible utilidad de la olanzapina, aunque su uso podría verse limitado por los efectos secundarios relacionados con el peso.⁸⁴ Sin embargo, los autores de la revisión (que no incluyó los datos del estudio más reciente realizado con aripiprazol) refieren que no existe suficiente evidencia para recomendar ninguna de estas opciones terapéuticas.

Aunque a lo largo de los últimos años se ha incrementado la información sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los ASG en poblaciones pediátricas, es importante destacar que una proporción destacada de los datos de eficacia y seguridad en los que se basan las recomendaciones de tratamiento en niños y adolescentes se han extrapolado de los estudios de adultos.²⁵ Teniendo en cuenta las características diferenciales de las poblaciones en desarrollo,⁸⁵ se han desarrollado diferentes iniciativas apoyadas por clínicos, las agencias reguladoras y la industria farmacéutica que buscan fomentar el desarrollo de estudios específicos en población infanto-juvenil,^{86,87} con especial atención a aspectos relacionados con la efectividad (incluidas variables relacionadas con la funcionalidad y la calidad de vida)⁸⁸ y la evaluación estandarizada de la seguridad y tolerabilidad. Este tipo de iniciativas parece haberse traducido en un aumento en el número de estudios realizados en poblaciones pediátricas. Sin embargo, no queda claro hasta qué punto estos estudios se dirigen a las necesidades específicas de la población pediátrica puesto que con frecuencia evalúan los fármacos más empleados en el mercado de adultos en lugar de fármacos potencialmente más relevantes para el tratamiento psiquiátrico de niños y adolescentes.⁸⁹

La [Tabla 2](#) resume el grado de evidencia disponible para diferentes indicaciones en población infanto-juvenil de los principales ASG.

Tabla 2: Grado de evidencia disponible sobre la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación para diferentes indicaciones

Diagnóstico	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidona	Aripiprazol
Esquizofrenia/ psicosis	+++	++++	++++	++++	+++	++++
Trastorno bipolar	++	++++	+++	++++	+++	++++
Trastornos de conducta	++	++++	++	+++	+++	++
TEA o TGD	+	++++	++++	++	++	++++
Tourette/ Tics		++++ ^a	++		+++	++++
Trastornos de la conducta alimentaria ^b			+			
TEPT	+					

++++ Múltiples ECAs, +++ Un ECA, ++ Ensayos no controlados/estudios abiertos, + Series de casos

ECA: Ensayo clínico aleatorizado controlado, TEA: Trastornos del espectro autista, TEPT: Trastorno por estrés post-traumático, TGD: Trastornos generalizados del desarrollo

Basado en AACAP Practice Parameters for the Use of Atypical Antipsychotics in Children and Adolescents 2011,⁹⁰ Zuddas et al., 2011,³⁰ Panagiotopoulos et al., 2010,⁹¹ Yoo et al., 2013,⁸¹ Pagsberg et al., 2017.⁹²

^aBasado en 2 ECAs controlados con placebo realizados en muestras que incluyen también algunos pacientes adultos.^{78,79} ^bDos ECAs comparando risperidona⁹³ y olanzapina⁹⁴ con placebo no mostraron un efecto beneficioso claro de los ASG frente placebo. En ambos estudios se incluyeron pacientes hasta 21 años.

Aunque los datos están limitados por el número de estudios disponibles para cada antipsicótico y la calidad de los mismos, es importante destacar que la eficacia de ASG para otras indicaciones no parece ser inferior a la que se describe para esquizofrenia, al menos para algunos fármacos. Esto puede explicar al menos en parte, su uso frecuente para tratar otros trastornos no psicóticos (ver [Figura 3](#)).³⁰

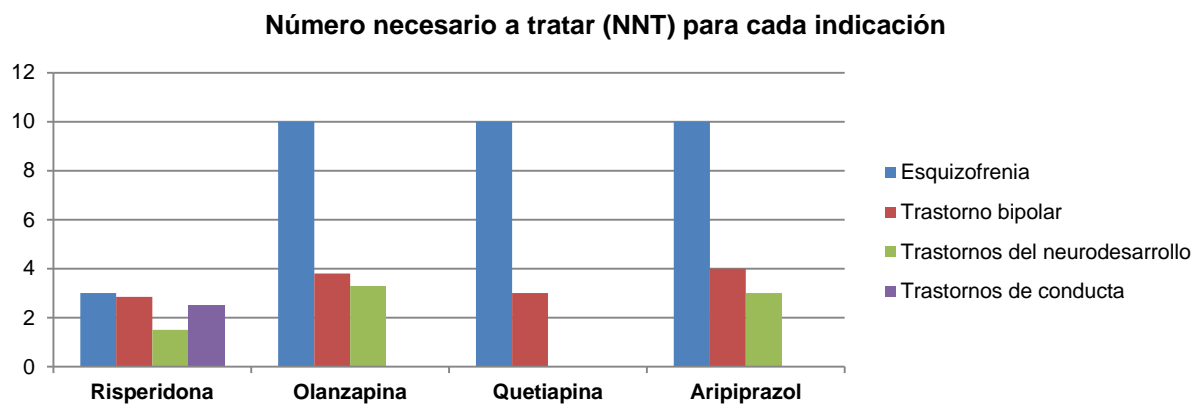


Figura 3. Número necesario a tratar para diferentes indicaciones de la risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol

NNT basados la revisión de ECAs de Zuddas et al., 2011.³⁰ Con finalidad gráfica, para los NNT que se presentan en el artículo como rango se ha representado la media aritmética. NNT: número necesario a tratar, valores menores implican mayor eficacia del ASG para esa indicación.

Efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación

Mecanismos biológicos relacionados con los efectos secundarios de tipo metabólico de los antipsicóticos de segunda generación

Receptores sobre los que actúan los antipsicóticos de segunda generación

Los antipsicóticos de segunda generación ejercen su efecto terapéutico a través del bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂. Además, ejercen un efecto variable sobre otros receptores (muscarínicos, histaminérgicos y serotoninérgicos). Este perfil de unión a receptores diferente del descrito para los denominados antipsicóticos de primera generación puede subyacer a las diferencias en los perfiles de efectos adversos descritos para cada tipo de fármaco. Mientras que los antipsicóticos de primera generación se asocian principalmente a efectos secundarios de tipo extrapiramidal por su actividad bloqueadora de la actividad dopaminérgica en la *substantia nigra*, los ASG se asocian con mayor frecuencia a efectos secundarios de tipo metabólico. La [Figura 4](#) muestra un resumen de los receptores sobre los que actúan los principales ASG con la afinidad aproximada por cada uno de ellos. La gran heterogeneidad en cuanto a mecanismos de acción, eficacia y perfil de efectos secundarios sugiere que existe poca evidencia empírica para agrupar los ASG en una única clase farmacológica.⁹⁵

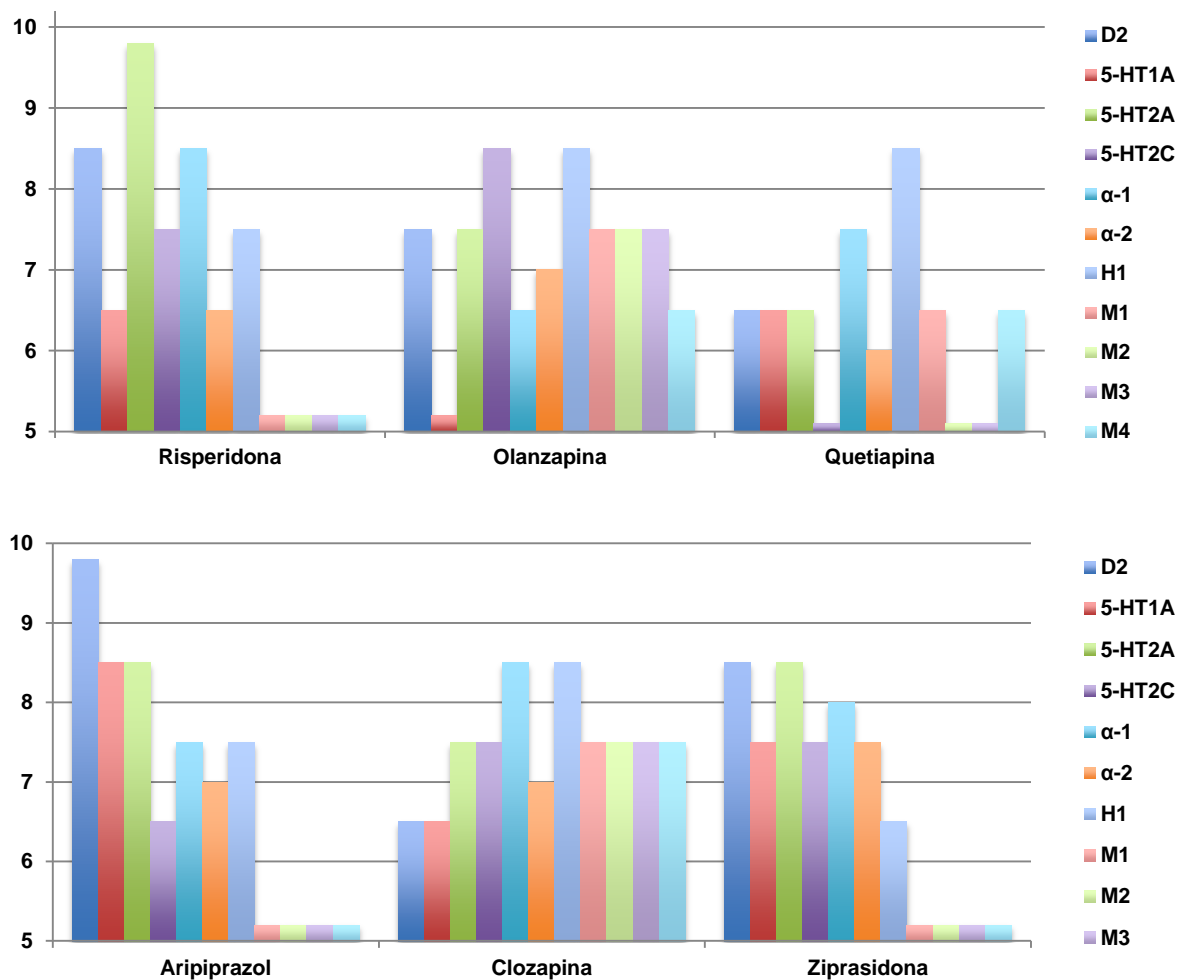


Figura 4. Receptores sobre los que actúan los principales antipsicóticos de segunda generación y afinidad relativa⁹⁶

Valores expresados como pKi. Los valores más altos indican mayor afinidad. Para aripiprazol la afinidad para D₂ es un agonismo parcial.

La [Tabla 3](#) muestra un resumen del perfil de efectos secundarios que se asocian al bloqueo de cada receptor.⁹⁷⁻¹⁰¹ Sin embargo, cuando se evalúa el efecto de los diferentes receptores sobre el perfil de efectos adversos de los fármacos estudiados, debe tenerse en cuenta que los mecanismos relacionados con los efectos secundarios de tipo metabólico pueden ser la consecuencia de interacciones y sinergias farmacodinámicas entre receptores o con otras sustancias (péptidos u hormonas centrales o periféricas) que pueden ser o no comunes para varios antipsicóticos con afinidad receptoral similar.⁹⁸

Tabla 3: Perfil de efectos secundarios relacionados con el bloqueo de los diferentes tipos de receptor⁹⁷⁻¹⁰¹

Receptor	Efectos secundarios principales asociados al bloqueo del receptor	Posible relación con el aumento de peso y otros efectos secundarios metabólicos
D ₂	SEP, alteraciones en la prolactina	El aumento de peso es un efecto secundario común a APG y ASG, que también se asocia con el tratamiento con fármacos que solo actúan sobre receptores dopaminérgicos como amisulpiride, lo que sugiere la implicación de D ₂ en el aumento de peso. Estudios en modelos animales sugieren una asociación entre los receptores D ₂ y las conductas relacionadas con la ingesta. Se han descrito interacciones entre bloqueo H ₁ y D ₂ . La leptina parece ejercer un efecto directo sobre neuronas dopaminérgicas.
5-HT _{2c}	Disregulación de los mecanismos de saciedad	Las neuronas 5-HT interactúan con neuronas POMC (pro-opio-melanocortina) que son anorexígenas y colaboran con la leptina para reducir la ingesta. La inhibición de este mecanismo podría asociarse con un aumento de la ingesta. Los ASG parecen asociarse a mayor duración de las comidas y mayor ingesta, lo que sugiere un retraso en la saciedad. Los modelos animales <i>knock-out</i> para 5-HT _{2c} muestran obesidad. CLZ y OLZ, que se asocian con mayores aumentos de peso son agonistas inversos de 5-HT _{2c} . En modelos animales, la combinación de un potente agonista inverso 5-HT _{2c} con un antagonista potente D ₂ (ej. HAL) se asocia con aumento de peso similar al obtenido con OLZ, sin que parezca necesario el efecto H ₁ . Posible reducción del gasto energético.
H ₁	Sedación, mareo, aumento de peso	El perfil de afinidad por H ₁ es uno de los principales predictores de aumento de peso asociado a un antipsicótico determinado. El antagonismo H ₁ a nivel hipotalámico aumenta la ingesta, el agonismo H ₁ la reduce. Los modelos animales <i>knock-out</i> para H ₁ muestran alteraciones en el patrón de ingesta y obesidad. OLZ y CLZ activan AMP-kinasa hipotalámica en ratones, en los animales <i>knock-out</i> para H ₁ , no se produce esta activación. Parece existir una interacción entre receptores H ₁ y leptina
M	Efectos anticolinérgicos (boca seca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, déficits cognitivos)	Los receptores M ₃ están presentes en células beta pancreáticas donde participan en la regulación del metabolismo de la insulina. Posible asociación del bloqueo M ₃ con alteraciones en el metabolismo de la glucosa.
α-1	Hipotensión	Existen datos que sugieren que la afinidad relativa por el receptor α-1 de los ASG podría asociarse con el riesgo de aumento de peso. α-2: presentes en células beta pancreáticas donde pueden afectar liberación de la insulina.

5-HT: serotonina, AMP: adenosin monofosfato, APG: antipsicótico de primera generación, ASG: antipsicótico segunda generación, CLZ: clozapina, H: histamina, HAL: haloperidol, M: muscarínico, OLZ: olanzapina, SEP: síntomas extrapiramidales

Mecanismos implicados en el aumento de peso

El aumento de peso y los efectos adversos de tipo metabólico asociados al tratamiento con antipsicóticos no se relacionan con una única vía funcional. La regulación del peso corporal es el resultado de la compleja interacción entre factores genéticos, ambientales y conductuales. El aumento de peso asociado a los ASG podría deberse a un efecto sobre el apetito, los patrones dietéticos, la actividad física y el gasto energético o el rendimiento calórico en reposo.¹⁰² El tratamiento con ASG parece asociarse a un aumento en la cantidad de calorías diarias ingeridas tanto en participantes sanos como en pacientes. En algunos estudios se describe además cambios en la composición de macronutrientes de la dieta.^{102,103} Además, los ASG parecen asociarse a un aumento del apetito y una disminución de la sensación de saciedad, que puede favorecer la aparición de ansiedad por la comida (*craving*) y atracones.¹⁰² Varios estudios refieren un menor gasto energético en reposo medido por calorimetría indirecta en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con diferentes ASG. Sin embargo, existen estudios más recientes de duración variable que arrojan resultados controvertidos cuando se evalúa el gasto energético en reposo corregido por el peso corporal.¹⁰² El único estudio realizado en niños y adolescentes *naïve* detectó una reducción en el gasto energético en reposo corregido por peso. Se trata de un estudio prospectivo de 12 meses de seguimiento realizado por nuestro grupo en 54 adolescentes con menos de 72 horas de exposición a antipsicóticos tratados con olanzapina, risperidona o quetiapina. No se detectaron cambios significativos en el gasto energético bruto en reposo. Sin embargo, sí se detectó una reducción del gasto energético en reposo ajustado por peso. El gasto energético en reposo por kilogramo de masa libre de grasa aumentó y mostró una correlación significativa ($r=0.69$) con el aumento de peso durante el seguimiento.¹⁰⁴ Por otro lado, el efecto sobre la actividad física no es claro. Los pacientes parecen presentar

bajos niveles de actividad física en general, sin un claro efecto de los antipsicóticos sobre esta variable.¹⁰⁵

En general, se considera que la actividad sobre el sistema histaminérgico constituye uno de los principales mecanismos a través de los cuales los antipsicóticos afectan la homeostasis energética. El bloqueo de los receptores histaminérgicos se asocia con aumento del apetito y el grado de afinidad relativa por receptores H_1 parece constituir el mejor predictor de aumento de peso asociado a un antipsicótico determinado en estudios en población clínica.¹⁰⁰ En este sentido, los fármacos con mayor capacidad de aumento de peso (olanzapina y clozapina), tienen una potente actividad antagonista sobre los receptores H_1 . En modelos animales, este tipo de ASG además se asocian con cambios en la expresión y la afinidad por los receptores H_1 y H_3 en diferentes áreas cerebrales.¹⁰⁶ Por otro lado, la administración de agonistas histaminérgicos (ej. beta-histina, un agonista H_1 y antagonista H_3) puede reducir de forma significativa el aumento de peso asociado al tratamiento con olanzapina.^{107,108}

Asimismo, se ha implicado a la serotonina y la subfamilia de receptores 5-HT₂ (5-HT_{2a} y 5-HT_{2c}) en la regulación de los mecanismos de ingesta y el peso corporal, a través de su efecto sobre la regulación de los mecanismos de saciedad.¹⁰⁹ Los receptores 5HT_{2c} son los receptores de serotonina que más se expresan en el hipotálamo y algunos de los ASG con mayor potencial de aumento de peso (olanzapina y clozapina) tiene una potente actividad sobre este receptor. Además, los modelos animales con mutaciones en el gen de 5HT_{2c} muestran hiperfagia, obesidad, resistencia a la insulina y aumento en la leptina.¹¹⁰ Por el contrario, el uso de agonistas 5HT_{2c} en humanos se asocia con reducciones en la ingesta y el peso.¹¹¹ Uno de los mecanismos por los cuales el bloqueo serotoninérgico podría estar implicado en los cambios en el peso es la regulación del apetito a través de su actividad

sobre las neuronas anorexígenas de pro-opiomelanocortina (POMC) del hipotálamo y receptores 4 de melanocortina.^{99,112}

Además, el bloqueo de los receptores D₂ y D₃ podría también favorecer el aumento de peso asociado a los antipsicóticos debido a su impacto sobre las conductas alimentarias, al actuar sobre el sistema de recompensa que regula el deseo por la comida.¹¹³ Esto se pone de manifiesto por el aumento de peso que se puede detectar en pacientes tratados con fármacos que actúan principalmente sobre receptores dopaminérgicos como el amisulpiride o el haloperidol. Además, algunos polimorfismos en la región promotora de DRD2 parecen asociarse con el aumento de peso asociado a olanzapina y risperidona en pacientes con primeros episodios psicóticos.¹¹⁴ Es posible que exista un efecto sinérgico entre el bloqueo D₂ con receptores serotoninérgicos o histaminérgicos que condicione un aumento de la ingesta calórica y el incremento de peso secundario. Además, algunos estudios sugieren un posible papel del bloqueo adrenérgico α -1 y se ha relacionado la afinidad relativa por los receptores M₁ y M₂ con el riesgo de un fármaco determinado de inducir aumentos de peso, lo que sugeriría un posible papel adicional de estos receptores.^{99,115}

Otros factores que podrían estar implicados en este proceso son el aumento de los niveles de leptina asociado al uso de ASG y alteraciones en los niveles de grelina y adiponectina.¹¹⁶ Estas hormonas actúan a nivel hipotalámico y están implicadas en la regulación de la ingesta, la homeostasis energética y los cambios en la composición corporal.¹¹⁷ La leptina es una hormona que sintetizan los adipocitos. Sus niveles correlacionan con la proporción de masa grasa corporal y tiene un efecto anorexígeno.¹¹⁸ El aumento de leptina asociado a los ASG podría deberse al aumento de tejido adiposo secundario al aumento de peso, aunque también se ha descrito la posibilidad de desarrollo de resistencia a la leptina parcial o absoluta asociada al uso de ASG.¹¹⁶ Los niveles de leptina aumentan de forma aguda

durante las primeras dos semanas de tratamiento con ASG, y se mantienen elevados durante varios meses.¹¹⁶ El mayor efecto es causado por la olanzapina, seguida por la clozapina y después la risperidona, en la misma jerarquía que el aumento de peso asociado.¹¹⁹

Los datos genéticos sugieren también la posible implicación de los receptores cannabinoides (CNR-1), el receptor de melanocortina 4 (MC4R), el neuropéptido Y, la señalización por proteínas G y por la hormona concentradora de promelanina.¹²⁰ Además, a lo largo de los últimos años se ha desarrollado un interés creciente por los posibles mecanismos epigenéticos que subyacen al aumento de peso asociado a los ASG.¹²⁰ Existe evidencia reciente basada en modelos animales y estudios en humanos de que los ASG podrían también inducir alteraciones en la microbiota intestinal que influirían en el riesgo de presentar aumento de peso y desarrollar otras complicaciones metabólicas.¹²¹⁻¹²³

Mecanismos implicados en las alteraciones en el metabolismo de la glucosa

El efecto de los antipsicóticos sobre las alteraciones del metabolismo de la glucosa podría deberse tanto a mecanismos indirectos (secundarios al aumento de peso y el incremento del tejido adiposo, que favorecen el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina)¹²⁴ como directos, como sugieren la presencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en pacientes que no experimentan incrementos significativos de peso o que son detectables a relativamente corto plazo tras el inicio del tratamiento.^{99,125}

La clozapina y olanzapina, que son los ASG asociados a mayores alteraciones en la homeostasis de la glucosa, parecen afectar directamente el metabolismo de la glucosa al actuar sobre la secreción de insulina desde las células β pancreáticas independientemente del depósito de tejido adiposo visceral, al contrario de lo que ocurre con otros AP como el haloperidol, para los que efecto sobre la glucosa parece estar mediado por el desarrollo de

obesidad visceral.¹²⁶ Es posible que algunos ASG disminuyan la sensibilidad a la insulina en los transportadores de glucosa o el reclutamiento del transportadores de glucosa a la membrana plasmática, inhibiendo la captación de glucosa o reduciendo su entrada a nivel celular.¹²⁷

El bloqueo por parte ASG por los receptores muscarínicos (M_2 y M_3) a nivel cerebral también puede tener un efecto sobre la homeostasis de la glucosa, probablemente a través de la actividad de los receptores M_3 sobre las vías colinérgicas de liberación de insulina.^{128,129} Los ASG que se han asociado más frecuentemente con alteraciones glucémicas (olanzapina y clozapina) tienen mayor actividad sobre estas vías que el resto de ASG, lo que apoyaría que este sea uno de los principales mecanismos implicados. Además, parece que la afinidad por el receptor muscarínico M_3 puede constituir uno de los principales predictores de disregulación glucémica y diabetes asociado a un ASG específico.¹²⁸ También se ha propuesto que la actividad sobre receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos podría asociarse con el riesgo de desarrollar alteraciones glucémicas.¹³⁰⁻¹³² Parece que la interacción entre una alta afinidad por los receptores $5HT_{2c}$ y H_1 sería un potente predictor del desarrollo de diabetes en pacientes que reciben ASG.¹³² Otros mecanismos por los que los ASG pueden alterar el metabolismo de la glucosa podrían ser alteraciones en el metabolismo del glucagón¹³³ y alteraciones en el metabolismo mitocondrial.¹³⁴

Mecanismos implicados en las alteraciones en el metabolismo lipídico

Los perfiles de receptores que se relacionan con las alteraciones de tipo lipídico asociadas al tratamiento con ASG no se conocen por completo. Existe evidencia de que los antipsicóticos podrían originar alteraciones lipídicas por dos mecanismos principales: 1) un

efecto directo sobre el metabolismo lipídico por estímulo de la producción hepática o la inhibición de su metabolismo y 2) un efecto indirecto secundario al aumento de peso y el desarrollo de resistencia a la insulina.¹³⁵ En este sentido, la asociación entre la afinidad por el receptor H_1 y el riesgo de aumento de peso también podría subyacer a la susceptibilidad individual de los diferentes ASG para producir alteraciones lipídicas. Las vías de señalización intracelular activadas por la insulina están implicadas en la regulación de la síntesis de lípidos, lo que podría explicar la asociación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de dislipemia.¹²⁴ De hecho, los cambios en triglicéridos pueden constituir marcadores precoces de desarrollo de resistencia a la insulina, indicando la existencia de resistencia a la insulina a nivel muscular, mientras que los cambios a nivel hepático ocurrirían más tarde, favoreciendo el desarrollo de alteraciones en la glucosa, insulina y HOMA-IR. Sin embargo, parece que el aumento de peso no es el único mecanismo implicado en el desarrollo de alteraciones lipídicas puesto que ASG como la olanzapina y clozapina pueden favorecer el desarrollo de este tipo de alteraciones en sujetos en los que no se detectan aumentos de peso significativos.¹³⁶ Los estudios metabolómicos apoyan la presencia de un perfil diferencial de los ASG sobre diferentes metabolitos de tipo lipídico.¹³⁷ Los pacientes tratados con olanzapina y risperidona presentan alteraciones en un rango más amplio de metabolitos lipídicos que el aripiprazol. El tratamiento con los tres ASG se asocia con una supresión de los niveles de fosfatidiletanolamina. Para la risperidona y olanzapina, se produce un aumento de más de 50 lípidos, un aumento de la concentración de triacilgliceroles y una reducción de los ácidos grasos libres que se no se detectan para el aripiprazol.¹³⁷

Factores genéticos

Se han descrito numerosas variantes genéticas que podrían estar asociadas con un riesgo incrementado de sufrir aumento de peso y alteraciones metabólicas secundarias al tratamiento con ASG. Estas variantes ofrecen información sobre las posibles vías fisiopatológicas implicadas en el desarrollo de este tipo de efectos adversos y podrían constituir posibles dianas para estudios de farmacogenética. Entre ellas cabe destacar variantes en los receptores de diferentes neurotransmisores (ej. 5HT_{2c}), receptores cannabinoides (CNR1) y metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).⁹⁹ En el caso de la clozapina, se han implicado variantes en genes relacionados con los receptores alfa y beta adrenérgicos, 5HT_{2c} y TNF- α .¹³⁸ En un meta-análisis reciente, se evaluó la asociación entre polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide polymorphism*, SNP) y cambios longitudinales en peso e índice de masa corporal (IMC) asociados al tratamiento con antipsicóticos. Se identificaron asociaciones significativas entre 13 SNPs localizados en 9 genes [receptores alfa (ADRA2A) y beta-adrenérgicos (ADRB3), dopaminérgicos (DRD2), serotoninérgicos (5HTR2c), de la melanocortina 4 (MC4R), BDNF, GNB3, gen inducido por insulina 2 (INSIG 2) y la proteína asociada con el sinaptosoma de 25kDa (SNAP25)] y el aumento de peso o IMC como variable cuantitativa o el aumento de peso clínicamente significativo (definido como $\geq 7\%$). Las variantes asociadas con mayores tamaños del efecto fueron las localizadas en ADRA2A, DRD2, HTR2C y MC4R, aunque la varianza total explicada del aumento de peso empleando puntuaciones poligénicas basadas en los 6 genes con mayores tamaños del efecto fue escasa. Se detectaron mayores tamaños del efecto en pacientes más jóvenes y con menor exposición previa a antipsicóticos, pero no en función del antipsicótico específico.¹³⁹ Algunas de estas variantes genéticas han sido también identificadas en el GWAS (*Genome-Wide Association Study*), de índice de masa corporal y

obesidad y podrían tener especial interés, sobre todo aquellas relacionadas con procesos del sistema nervioso central (ej. POMC, MC4R, BDNF).¹⁴⁰ Un estudio reciente también ha asociado algunas variantes genéticas en genes mitocondriales codificados a nivel nuclear (NDUFS1, que es parte del complejo I de OSPHOS, implicado en el metabolismo oxidativo celular y la formación de especies reactivas de oxígeno a nivel mitocondrial) con el aumento de peso asociado a antipsicóticos.¹⁴¹ Otras posibles variantes de interés incluirían variantes genéticas en los genes de la leptina y adiponectina y en el gen MDR1.¹⁴²⁻¹⁴⁴ Recientemente se ha descrito un efecto de variantes relacionadas con el balance energético (promotor del receptor de cannabinoides, receptor de cannabinoides CNR1 y promotor del receptor de la leptina) sobre el incremento de peso asociado a antipsicóticos en pacientes con autismo tratados con risperidona durante 8 semanas.¹⁴⁵

Inflamación y estrés oxidativo

La mayoría de los trastornos psiquiátricos se asocian a niveles incrementados de inflamación y estrés oxidativo, que podrían estar implicados en su fisiopatología.^{146,147} El efecto de los antipsicóticos sobre la inflamación y estrés oxidativo parece ser variable. Por un lado, parece que algunos antipsicóticos como la risperidona podrían tener actividad anti-inflamatoria o restaurar el equilibrio oxidativo-inflamatorio en modelos animales.^{148,149} Por otro lado, el estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno, que pueden a su vez desencadenar una respuesta inflamatoria, podrían estar implicados en las complicaciones metabólicas asociadas al tratamiento con ASG. Existen proteínas que son oxidadas de forma irreversible durante el tratamiento con clozapina. La oxidación de este tipo de proteínas, algunas de las cuales están implicadas en el metabolismo energético y mitocondrial podría asociarse al desarrollo de síndrome metabólico en pacientes tratados

con ASG.¹⁵⁰ El tratamiento con clozapina podría también incrementar el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica a nivel hepático¹⁵¹ y se ha asociado a alteraciones en el sistema antioxidante a nivel eritrocitario,¹⁵² favoreciendo el desarrollo de efectos secundarios de tipo metabólico. Además, el aumento de citoquinas inflamatorias secundario al depósito de grasa visceral podría favorecer el desarrollo de inflamación subclínica sistémica crónica, aumentando el riesgo metabólico y de enfermedad cardiovascular.^{99,153}

Mecanismos subyacentes a las diferencias en la susceptibilidad a efectos adversos en niños y adolescentes respecto a adultos

Diferencias farmacocinéticas

El estado de desarrollo afecta la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) de numerosos fármacos, lo que a su vez puede tener un efecto sobre su eficacia, seguridad y tolerabilidad en población infanto-juvenil.^{154,155} La absorción y distribución de los fármacos se ve afectado por factores que dependen del estado del desarrollo, como las variaciones en la proporción de las masas de diferentes órganos y tejidos, el crecimiento tisular activo y la liberación de hormonas sexuales durante la adolescencia. En general, los niños presentan una absorción más rápida de los fármacos, alcanzando niveles pico más rápidamente. Además, los niños y adolescentes presentan menor proporción de tejido adiposo y el volumen de distribución suele ser mayor que en adultos. En los niños y adolescentes existen menor unión a proteínas plasmáticas y la barrera hemato-encefálica es más permeable. Esto implica que puede existir una bioactividad incrementada para una dosis determinada tanto a nivel terapéutico como para el riesgo de efectos adversos. Por otro lado, los niños tienen mayor masa relativa de tejido

hepático y renal lo que determina que tengan mayor capacidad metabólica ajustada por peso y mayor filtración glomerular y puedan metabolizar los fármacos de forma más rápida y eficiente.¹⁵⁵ También se detectan diferencias dependientes del estado de desarrollo sobre las actividad de los citocromos del complejo CYP450, que están implicados en el metabolismo de los ASG (sobre todo CYP2D6 y CYP3A4), con diferencias entre los diferentes antipsicóticos individuales.¹⁵⁶ Este sistema es inmaduro en el momento del nacimiento pero su capacidad metabolizadora aumenta rápidamente durante el primer mes de vida hasta alcanzar valores de aproximadamente del 20% de la capacidad de los adultos, que se tiende a alcanzar a los tres años de vida.¹⁵⁴ Posteriormente, la actividad metabólica citocrómica está generalmente incrementada en pacientes pediátricos. Además, los niños y adolescentes suelen tener mayor primer paso hepático que los adultos. Todos estos factores condicionan que la dosificación en niños y adolescentes deba adaptarse a estas características específicas. En el caso de los antidepresivos, por ejemplo, se detectan semividas más cortas, por lo que puede ser necesario incrementar la frecuencia de dosificación para alcanzar niveles estables.¹⁵⁷ En el caso de los antipsicóticos, se ha descrito una farmacocinética similar en niños y adolescentes a la de los adultos para aripiprazol, risperidona y quetiapina, aunque parece existir gran variabilidad interindividual.¹⁵⁸

Diferencias farmacodinámicas

Existe evidencia de que los sistemas de neurotransmisores (serotoninérgico, dopaminérgico, noradrenérgico, colinérgico) maduran en diferentes tiempos a lo largo del desarrollo.^{155,159} En función de datos procedentes de modelos animales, se ha propuesto que el sistema serotoninérgico podría alcanzar su madurez antes que el noradrenérgico.^{160,161} La falta de maduración del sistema noradrenérgico podría subyacer a la baja eficacia de los antidepresivos tricíclicos en niños pequeños.^{161,162} Para algunos neurotransmisores, la

densidad receptorial tiende a alcanzar valores máximos en niños en edad pre-escolar y progresivamente va disminuyendo hasta alcanzar niveles adultos al final de la adolescencia.¹⁶³ Los niños y adolescentes podrían tener un riesgo incrementado de efectos secundarios debidos al bloqueo dopaminérgico D₂ (síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia) debido a la presencia de mayor densidad y niveles de ocupación de los receptores D₂ en población pediátrica en el estriado y la corteza prefrontal, que alcanza su máximo en la infancia precoz y va disminuyendo a lo largo del tiempo. Las posibles diferencias en función del estado de desarrollo en otros efectos secundarios como la euforia con el uso de anfetaminas (más frecuente en adultos), la aparición de ideación suicida en pacientes tratados con antidepresivos (más frecuente en pacientes pediátricos y adultos jóvenes) así como diferencias de eficacia de diferentes estrategias terapéuticas también podrían deberse a diferencias farmacodinámicas.¹⁵⁸ Estudios en modelos animales sugieren que durante la adolescencia se produciría una sobre-expresión de receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos y endocannabinoides lo que podría conferir mayor susceptibilidad a algunos tipos de efectos adversos durante esta etapa.¹⁶⁴

Algunos estudios realizados en modelos animales sugieren además que la exposición a algunas sustancias psicotrópicas y la activación o inhibición de determinados sistemas de neurotransmisores cuando se encuentran aún en desarrollo podrían afectar dicho desarrollo de forma irreversible. En modelos animales, el uso crónico de antipsicóticos parece tener efectos diferentes sobre el sistema dopaminérgico y serotoninérgico cuando se emplean en estadios tempranos respecto a su uso en la edad adulta, lo que sugiere mayor sensibilidad de estos sistemas en desarrollo al efecto a largo plazo de este tipo de fármacos.^{165,166} El impacto de la exposición a antipsicóticos podría ser mayor en etapas en las que se está produciendo una expresión ectópica de determinados neurotransmisores (sobre todo en la

infancia) o una sobreexpresión de neurotransmisores asociada a la poda (*pruning*) sináptica (sobre todo en la adolescencia), que regulan el crecimiento de determinadas áreas cerebrales durante períodos sensibles del neurodesarrollo.¹⁶⁷

Cambios metabólicos y en la composición corporal durante la infancia y adolescencia

Los cambios en la composición corporal y metabolismo que acontecen durante la infancia y la adolescencia podrían influir en el riesgo de presentar aumento de peso y otras alteraciones metabólicas en relación con el uso de ASG. Existen varios períodos durante la infancia y la adolescencia que se consideran críticos para el desarrollo y mantenimiento de la obesidad. Entre ellos, destacan la etapa gestacional, el primer año de vida, la edad de 5 a 8 años (cuando tiene lugar el “rebote de adiposidad” tras alcanzar valores mínimos durante los primeros años de la infancia) y la adolescencia.¹⁶⁸ En estas etapas se producen cambios significativos en el depósito de grasa corporal y la velocidad de crecimiento, que pueden tener consecuencias sobre el peso corporal a largo plazo. Durante el período prenatal, las alteraciones en los patrones de nutrición (tanto por exceso como por defecto) pueden afectar la diferenciación de los centros hipotalámicos que regulan el apetito y la ingesta calórica. Además, en etapas más tardías del embarazo, pueden alterar la formación de adipocitos y afectar la sensibilidad de los adipocitos a la insulina, corticoides o la actividad de enzimas implicados en el metabolismo de los lípidos o enzimas mitocondriales. Durante otras fases críticas, como la adolescencia, el riesgo podría verse incrementado por la actividad de las hormonas sexuales y las modificaciones en la composición corporal que tienen lugar en esa etapa.¹⁶⁸

La distribución de la grasa corporal durante el desarrollo es regulada por diferentes hormonas, entre las que cabe destacar la hormona de crecimiento (GH), hormonas sexuales,

cortisol e insulina. Los dos primeros favorecen la lipólisis, mientras que la insulina y el cortisol aumentan el depósito de grasa en el tejido adiposo.¹⁶⁹ El crecimiento normal durante la infancia depende fundamentalmente de la presencia de una nutrición y estimulación apropiadas, la ausencia de patología significativa y niveles adecuados de hormonas tiroideas, GH y del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (*insulin-like growth factor 1*; IGF-1). El IGF-1 favorece la acumulación de glucógeno y la síntesis de proteínas, favoreciendo la formación de colágeno el crecimiento del tejido conectivo (músculo, cartílago, hueso). La producción de IGF-1 estimulada por GH requiere una nutrición suficiente y la presencia de niveles adecuados de insulina por lo que está alterada en situaciones de malnutrición.¹⁷⁰

Durante la etapa prepuberal, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal presenta muy baja actividad y no existen diferencias marcadas en la composición corporal entre varones y mujeres. En ambos sexos se producen reducciones relativas en la masa grasa entre el año y los 6 años de vida.¹⁷¹ A partir de entonces, en las niñas se produce un nuevo incremento en la masa grasa, mientras que en los niños el aumento de peso es sobre todo a expensas de aumentos en masa libre de grasa, de forma que entre los 5 y 10 años de edad los niños tienen aproximadamente 1-3 kg más de masa libre de grasa que las niñas.¹⁷⁰ Durante la pubertad y adolescencia, la reactivación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en interacción con GH/IGF-1 conducen al “estirón”.¹⁷¹ Para que se produzca un crecimiento normal, continúan siendo necesarios niveles adecuados de hormonas tiroideas y cortisol, pero pasa a resultar clave la interacción entre el eje GH/IGF-1 y las hormonas sexuales. Esto se pone de manifiesto por las alteraciones en el crecimiento que se producen cuando existen déficits en cualquiera de estos dos factores.¹⁷⁰ Durante la pubertad, el eje GH/IGF-1 experimenta una importante activación que conduce a un aumento en los niveles medios de

GH, que se debe tanto a un aumento en la tasa máxima de secreción de GH como por la cantidad de GH que se secreta en cada pico. Cuando se completa el desarrollo, los niveles de GH e IGF-1 vuelven a los valores prepuberales en ambos sexos.¹⁷⁰

En los mamíferos la pubertad está regulada por el balance energético y el peso corporal. Antes de que pueda iniciarse la pubertad, el individuo tienen que haber alcanzado un peso o masa grasa críticos. La leptina (hormona derivada del tejido adiposo) y su receptor parecen estar implicados en los cambios que se producen en la composición corporal durante este período (mineralización ósea y distribución diferencial de tejido adiposo en varones y mujeres), así como en la adquisición de madurez reproductiva. Se han identificado receptores para la leptina en el hipotálamo, las células gonadotropas de la hipófisis anterior y células gonadales. A dosis bajas, la leptina aumenta la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo y podría funcionar como un factor de crecimiento esquelético. Existe evidencia que sugiere que las niñas con sobrepeso podrían presentar una pubertad más precoz debido a los cambios neuroendocrinos asociados a la presencia de mayor grasa corporal.¹⁷² En niños con sobrepeso, también podría existir un aumento en la producción de andrógenos a nivel adrenal.

La pubertad podría además afectar la sensibilidad a la insulina de forma transitoria. Los adolescentes parecen presentar una sensibilidad inferior a la de los niños prepuberales, que se compensaría con un aumento en la secreción de insulina.¹⁷³

Efectos secundarios de tipo metabólico asociados al tratamiento con ASG en adultos

El tratamiento con la mayoría de los ASG se ha asociado con efectos secundarios de tipo metabólico (aumento de peso, riesgo incrementado de obesidad, intolerancia a la glucosa y diabetes, dislipemia y enfermedad cardiovascular). El aumento de peso suele ser central, con una acumulación de grasa a nivel abdominal.¹⁰⁴ Los meta-análisis más recientes muestran que la mayoría de los antipsicóticos se asocian a aumentos de peso significativos a corto plazo⁹⁵ y en el uso prolongado,¹⁷⁴ en una jerarquía que va desde los fármacos con efecto neutro sobre el peso o asociados a menores aumentos (ej. ziprasidona, aripiprazol, amisulpiride) a aquellos asociados a mayor aumento de peso (ej. olanzapina, clozapina) (ver [Figuras 5 y 6](#)).^{95,174}

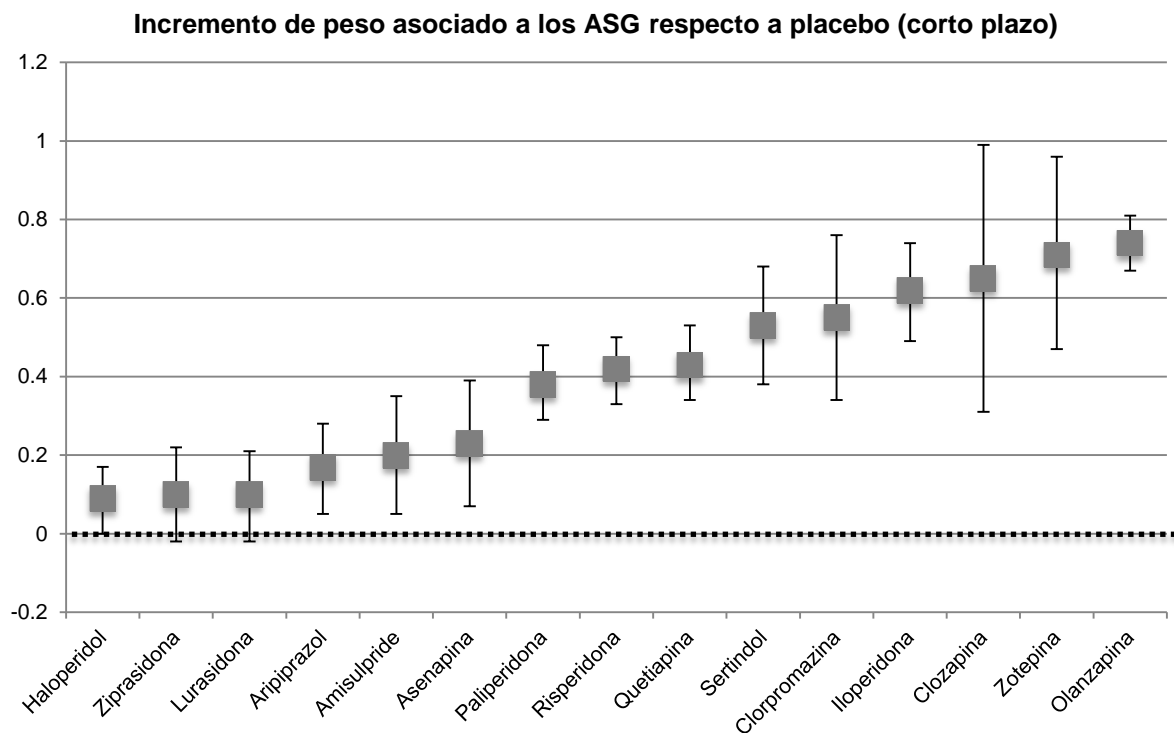


Figura 5. Incremento de peso asociado al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en estudios a corto plazo controlados con placebo

Basado en Leucht et al., 2013. Diferencia de medias estandarizada con intervalos de confianza al 95%. Pacientes con esquizofrenia. Edad media: 38.4 años. Duración media de la enfermedad: 12.4 años. ECA controlados con placebo de duración media 6 semanas [4-12 semanas].

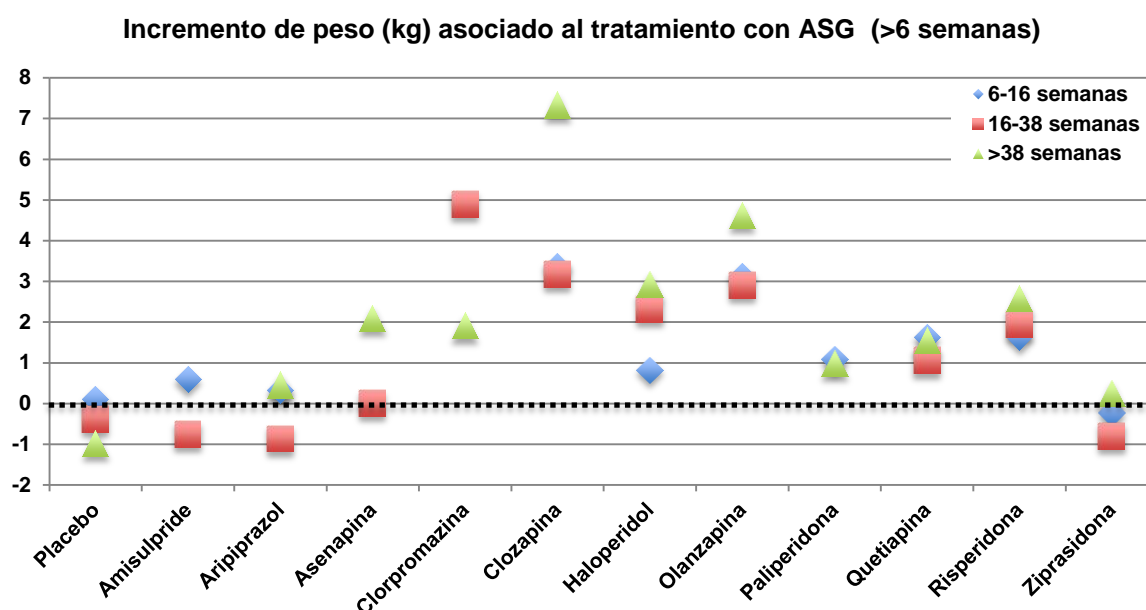


Figura 6. Incremento de peso asociado al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en estudios de más de 6 semanas de duración realizados en pacientes adultos

Basado en Bak et al., 2014.¹⁷⁴ Aumento medio de peso (kg). Pacientes con cualquier diagnóstico mayores de 18 años que reciben tratamiento con antipsicóticos en un estudio que proporcione datos de peso. ECA de duración mayor de 6 semanas. En su mayoría son estudios en los que se produce un cambio de AP por lo que el efecto sobre el peso puede estar influido por el tratamiento que el paciente recibía previamente.

Este aumento es mayor en los pacientes con primeros episodios psicóticos y en pacientes sin exposición previa a antipsicóticos (*naïve*).^{174,175} Por ejemplo, en un estudio aleatorizado realizado en 164 pacientes *naïve* con primeros episodios de psicosis no afectivas de la cohorte PAFIP en Cantabria se reportó un aumento medio de peso de 3.8 ± 4.1 kg en los pacientes tratados con haloperidol, 8.4 ± 5.0 kg en los pacientes tratados con olanzapina y 5.9 ± 5.1 kg en los pacientes tratados con risperidona tras 3 meses de seguimiento. Al año de seguimiento las diferencias entre antipsicóticos habían desaparecido.¹⁷⁶ A los tres años de seguimiento, el aumento medio de peso considerando todos los antipsicóticos en conjunto fue de 12.1 ± 10.7 kg.¹⁷⁷ En una muestra similar a la que se aleatorizó a recibir aripiprazol, ziprasidona o quetiapina, el aumento medio de peso a los tres meses de

seguimiento fue $1.2 \text{ kg} \pm 4.1 \text{ kg}$ para los pacientes tratados con ziprasidona, 4.3 ± 4.8 para los pacientes tratados con aripiprazol y $3.4 \pm 4.5 \text{ kg}$ para los pacientes tratados con quetiapina.¹⁷⁶ Al año de seguimiento, el aumento medio de peso fue de $5.3 \text{ kg} \pm 9.0 \text{ kg}$ para los pacientes tratados con ziprasidona, 5.3 ± 6.9 para los pacientes tratados con aripiprazol y $6.5 \pm 7.7 \text{ kg}$ para los pacientes tratados con quetiapina (ver [Figura 7](#)). El aumento de peso a las 12 meses en este estudio sigue un patrón similar al detectado en el estudio EUFEST, aunque en este último se describe mayor aumento de peso asociado a la quetiapina (10.5 kg) y olanzapina (13.9 kg) que en la cohorte PAFIP tras 12 meses de seguimiento.¹⁷⁸

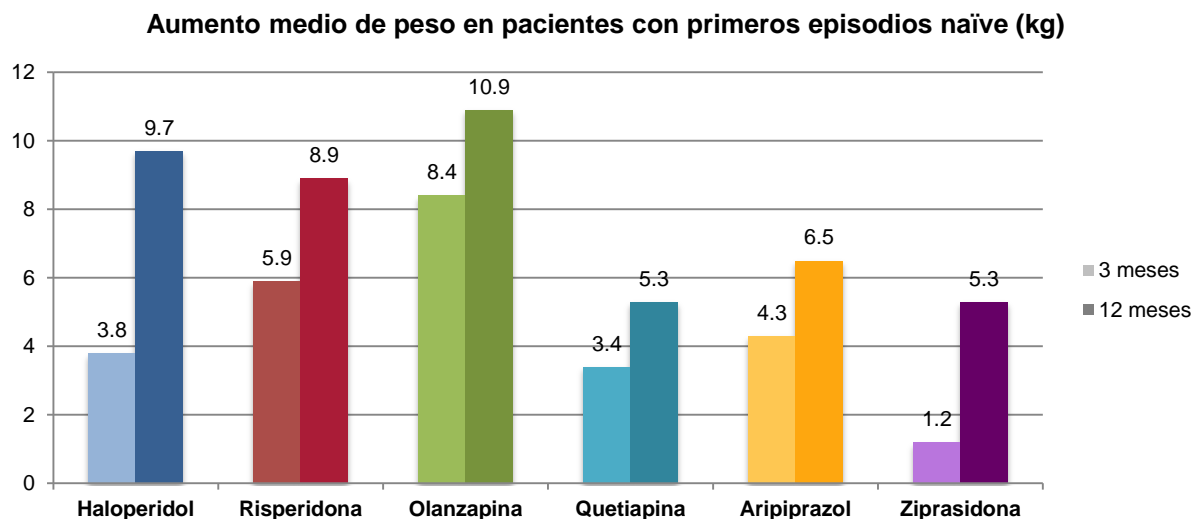


Figura 7. Aumento de peso asociado al tratamiento con antipsicóticos en pacientes con primeros episodios psicóticos sin exposición previa (estudio PAFIP)

Basado en Pérez-Iglesias et al. 2008, Pérez-Iglesias et al., 2014, y Vázquez-Bourgon et al., 2017^{176,177,179}. Para cada antipsicótico la barra más oscura muestra los resultados en la visita de 12 meses.

Los ASG también parecen mostrar un perfil diferencial en cuanto a su efecto sobre los diferentes parámetros metabólicos. A lo largo de los últimos años existe evidencia creciente de cómo los AP, especialmente los ASG, pueden favorecer el desarrollo de alteraciones en la homeostasis de la glucosa, resistencia a la insulina y diabetes.¹⁸⁰ El riesgo de diabetes es

significativamente mayor en los pacientes tratados con ASG que los que reciben APG.¹⁸¹ Un análisis de las notificaciones de efectos adversos a la FDA identificó un riesgo incrementado de diabetes asociado al uso de la mayoría de ASG, con riesgo aumentado entre 9.6 veces para la olanzapina hasta 2.4 veces con aripiprazol y valores intermedios para la risperidona, quetiapina, clozapina y ziprasidona. Sin embargo, este tipo de estudios están limitados por posibles sesgos de notificación y la posible confusión por indicación que lleva a prescribir determinados fármacos en función del riesgo identificado en el paciente.¹⁸² En un amplio estudio prospectivo de corte epidemiológico realizado en más de 7000 pacientes con primeros episodios psicóticos *naïve* a antipsicóticos, el tiempo hasta el desarrollo de diabetes también fue significativamente menor en los pacientes tratados con olanzapina.¹⁸⁰ Otros estudios que han evaluado el riesgo de diabetes asociado al uso de ASG en población adulta con esquizofrenia han detectado un riesgo incrementado de desarrollar diabetes en los pacientes tratados con clozapina, olanzapina y quetiapina y posiblemente risperidona, con mayor riesgo en los pacientes menores de 40-50 años.^{183,184}

La mayoría de los ECA presentan limitaciones para evaluar el efecto de los ASG sobre el riesgo de desarrollar diabetes debido a su corta duración. Sin embargo, sí permiten evaluar la presencia de resistencia a la insulina o disregulación en el metabolismo glucémico. En una revisión sistemática y meta-análisis evaluando ECAs comparando de forma directa dos ASG (*head to head*) se detectó que la olanzapina se asociaba a mayores aumentos de glucosa que el amisulpiride, aripiprazol, quetiapina, risperidona y ziprasidona, sin diferencias significativas con la clozapina.¹⁸⁵ Esto es consistente con los resultados de un meta-análisis en red más reciente en el que se evaluó el efecto de 12 antipsicóticos diferentes sobre la glucosa incluyendo datos de 47 ECA, en el que se detectó que la olanzapina era el único fármaco para el que se detectaban diferencias significativas respecto

a placebo y que los pacientes tratados con olanzapina presentaban valores significativamente mayores que los pacientes tratados con ziprasidona o risperidona.¹⁸⁶ El estudio CATIE en pacientes con esquizofrenia crónica detectó un patrón similar, con valores de glucemia basal en ayunas mayores para los pacientes tratados con olanzapina, seguido por la quetiapina, risperidona, perfenazina y ziprasidona.¹⁸⁷

Sin embargo, el estudio EUFEST, realizado en pacientes con primeros episodios de psicosis no afectivas con mínima exposición previa a antipsicóticos detectó tasas de incidencia similares de hiperglucemia tras un año de tratamiento con haloperidol (10.6%), amisulpride (15.3%), olanzapina (21.0%), quetiapina (16.4%) y ziprasidona (19.1%), con incrementos significativos en la resistencia a la insulina (medida con el índice HOMA-IR (*Homeostasis Model of Insulin Resistance*), un indicador de resistencia a la insulina)¹⁸⁸ en los pacientes tratados con amisulpiride y olanzapina.¹⁸⁹ En nuestro medio, en la cohorte PAFIP se detectó que el tratamiento durante 3 meses con risperidona, olanzapina y haloperidol no se asociaba a cambios en ningún parámetro glucémico (insulina, glucosa, HOMA-IR),¹⁹⁰ mientras que el tratamiento a 12 meses tampoco se asociaba con cambios significativos en los niveles de glucosa en ayunas, pero sí con cambios en la insulina en ayunas e indicadores de resistencia a la insulina independientemente del AP administrado, que correlacionaban con los cambios en el peso.¹⁹¹ Por su parte, el tratamiento con quetiapina, aripiprazol y ziprasidona no se asoció con cambios significativos en los parámetros glucémicos a 3 meses ni 12 meses de seguimiento.¹⁷⁹

A pesar de ciertas inconsistencias en los resultados en función de las características de los estudios, parece que en general la olanzapina y la clozapina, serían los ASG más asociados al desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa.¹⁹² En adultos, la quetiapina podría asociarse a un riesgo moderado de hiperglucemia y otras alteraciones del

metabolismo de la glucosa, incluida la diabetes, inferior al descrito para olanzapina y clozapina pero posiblemente mayor que el reportado para risperidona. El riesgo sería menor en los pacientes tratados con aripiprazol y ziprasidona.¹⁸⁰

Respecto a los cambios en parámetros lipídicos, el perfil parece bastante similar al descrito para las alteraciones glucémicas. La olanzapina y clozapina estarían asociadas al mayor riesgo, la risperidona y quetiapina tendrían un riesgo intermedio (aunque la risperidona parece tener un riesgo relativamente bajo de inducir alteraciones lipídicas)¹⁹³ y el aripiprazol y ziprasidona no se asociarían de forma significativa a este efecto secundario. Las alteraciones lipídicas no parecen únicamente ser secundarias al aumento de peso e incluirían alteraciones en los triglicéridos, colesterol total y LDL colesterol, con mayor efecto sobre los niveles de triglicéridos, al menos para la clozapina, olanzapina y quetiapina.¹⁸⁰ En la revisión sistemática previamente mencionada, la olanzapina se asoció con mayores incrementos en colesterol que el aripiprazol, risperidona y ziprasidona (sin diferencias significativas con amisulpiride, clozapina o quetiapina) y la quetiapina se asoció a incrementos significativamente mayores en comparación con la risperidona y ziprasidona.¹⁸⁵

En la cohorte PAFIP de pacientes *naïve* se detectó un incremento significativo en el colesterol total y LDL colesterol tras tres meses de tratamiento con haloperidol, risperidona y olanzapina. En los pacientes tratados con olanzapina se produjo además un aumento significativo en los niveles de triglicéridos.¹⁹⁰ A los tres meses de seguimiento se detectaron incrementos significativos en triglicéridos, colesterol total y LDL colesterol en pacientes tratados con quetiapina y en colesterol total y LDL colesterol en los pacientes tratados con aripiprazol, mientras que los tratados con ziprasidona no experimentaron incrementos significativos en ningún parámetro lipídico.¹⁹⁴ En el seguimiento a doce meses se detectó un

incremento significativo en triglicéridos, colesterol total y LDL colesterol en los pacientes tratados con haloperidol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona, sin diferencias significativas entre antipsicóticos (ver [Figura 8](#)).^{179,191}

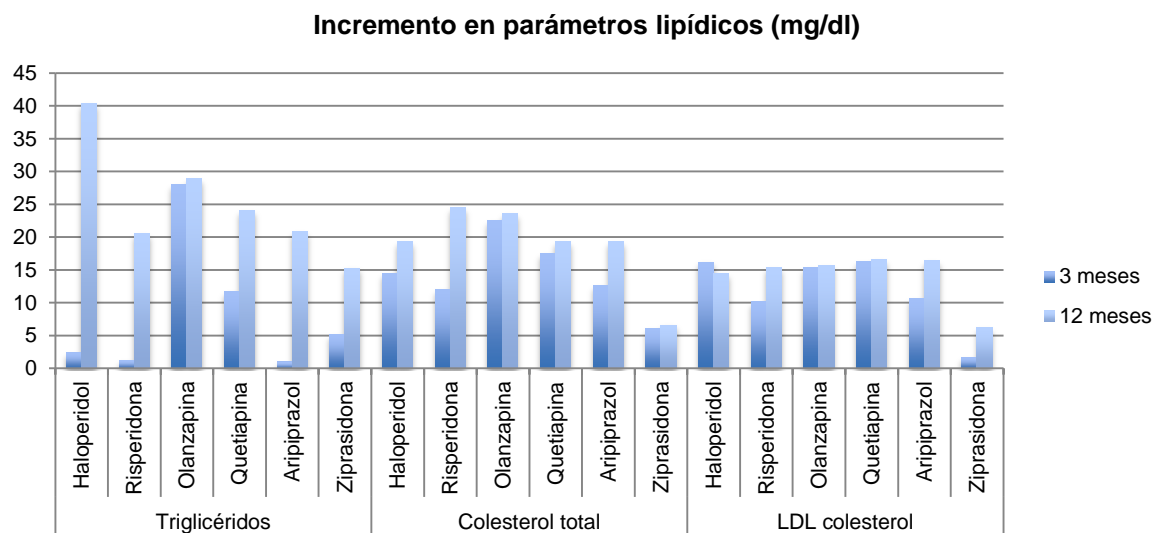


Figura 8. Cambios en parámetros lipídicos asociados al tratamiento con antipsicóticos en pacientes con primeros episodios psicóticos sin exposición previa a antipsicóticos (cohorte PAFIP)

Basado en Pérez-Iglesias et al., 2007, Pérez-Iglesias et al., 2009, Pérez-Iglesias et al., 2014 y Vázquez-Bourgon et al., 2017.^{177,179,190,191}

El uso de ASG parece también asociarse a incrementos en el riesgo de sufrir síndrome metabólico. En pacientes con esquizofrenia, una mayor duración de la enfermedad y el tratamiento con clozapina (51.9%) se asocian con las mayores tasas de síndrome metabólico, mientras que las menores tasas se detectan en los pacientes que no reciben tratamiento antipsicótico en la actualidad (20.2%), los pacientes que han sufrido un primer episodio psicótico recientemente (15.3%) y los que no han recibido nunca tratamiento antipsicótico (12.6%), lo que sugiere la asociación entre los ASG, especialmente la clozapina, y el síndrome metabólico.¹⁹⁵ En un estudio realizado en 367 pacientes adultos con esquizofrenia tratados con ASG se detectó una prevalencia de síndrome metabólico de

37.3%, que se asoció con riesgo cardiovascular ajustado por edad y raza aumentado en ambos sexos, incluso tras excluir a los pacientes con diabetes; con mayor riesgo en los pacientes fumadores y en los mayores de 60 años.¹⁹⁶ De forma similar, el estudio CLAMORS detectó que aproximadamente el 24.6% de los pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos en nuestro medio presentan síndrome metabólico y que la presencia de síndrome metabólico se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular.¹⁹⁷ Un meta-análisis reciente ofrece resultados similares. En pacientes con enfermedad mental grave (esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor) se detectaron tasas de 32.6% de síndrome metabólico, sin diferencias significativas entre esquizofrenia y trastorno bipolar o trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. El riesgo de síndrome metabólico es significativamente mayor que el de la población general de edad y sexo similares (riesgo relativo (RR): 1.58). También está incrementada la prevalencia de todos los factores que componen el síndrome metabólico cuando se analizan de forma individual excepto la hipertensión. La prevalencia de síndrome metabólico es mayor en pacientes que han recibido antipsicóticos frente a poblaciones *naïve*, con mayor riesgo en los pacientes tratados con olanzapina y clozapina y menor riesgo en los pacientes tratados con aripiprazol respecto a los pacientes tratados con otros antipsicóticos.¹⁹⁸

Curso temporal de los cambios metabólicos asociados al tratamiento con ASG

Independientemente de las diferencias en el aumento de peso asociado a cada ASG, el curso temporal parece común a la mayoría de los antipsicóticos. El aumento de peso ocurriría en tres fases: una fase de aceleración en la que se producen cambios rápidos en el peso (de aproximadamente 3 meses de duración para los ASG empleados más frecuentemente), un estado intermedio, donde continúa el incremento de peso a velocidad menor y estable y una

fase de meseta, en la que se mantendría el peso alcanzado en las fases anteriores.¹²⁹ Esta última fase puede ser el reflejo de haber alcanzado un nuevo equilibrio energético (ingesta-gasto calórico) teniendo en cuenta el aumento de peso y grasa corporal alcanzado.¹⁹⁹ Aunque el aumento de peso tiende a estabilizarse tras el primer año de seguimiento,^{177,200} existen estudios a largo plazo que sugieren que se tardaría más tiempo en alcanzar esta meseta con algunos ASG como la clozapina.²⁰¹ Las alteraciones en los parámetros metabólicos podrían seguir un curso independiente de los cambios en el peso, teniendo en cuenta que pueden ponerse en marcha mecanismos homeostáticos que condicionarían que determinadas alteraciones se detecten solo tras un uso prolongado.

Efecto de la edad en estudios realizados en pacientes adultos

Algunos estudios realizados en población adulta han explorado el efecto de la edad sobre el aumento de peso y otras alteraciones metabólicas relacionadas con el uso de ASG. En general, se ha reportado una correlación negativa entre la edad y el aumento de peso asociado a antipsicóticos, de forma que los pacientes más jóvenes tendrían mayor riesgo de sufrir aumentos de peso significativos asociados al tratamiento con ASG.^{98,202-207} Hay que tener en cuenta que este efecto puede deberse en parte a la presencia de una mayor proporción de pacientes con escasa exposición previa a antipsicóticos o menor IMC basal en el grupo de pacientes más jóvenes, aunque hay datos que sugieren que el efecto de la edad podría ser un factor independiente. Por ejemplo, en un estudio en el que se incluyeron 91 pacientes adultos (17-67 años) tratados con antipsicóticos, se detectó que la menor edad se asociaba con mayor aumento de peso ($r=0.49$). También se detectó una asociación significativa entre menor IMC y mayor aumento de peso, pero con menor fuerza de la asociación ($r=0.19$).²⁰⁸ En otro estudio realizado en 146 pacientes tratados con risperidona

durante 6 semanas con edades comprendidas entre los 18 y 60 años se detectó una asociación similar entre menor edad (y en menor medida bajo IMC basal) y mayor aumento de peso.²⁰⁶ Algunos estudios han reportado aumentos de peso mínimos en pacientes por encima de 60-65 años.²⁰⁹ También existen estudios que han explorado el efecto de la edad sobre los cambios en el peso sin encontrar un efecto significativo.^{210,211} Estos hallazgos inconsistentes pueden deberse a insuficiente variabilidad en la edad para detectar asociaciones significativas, mejor control por posibles factores de confusión o un efecto diferencial según el tipo de fármaco estudiado.

También se ha descrito una posible asociación entre menor edad y mayor riesgo relativo de diabetes asociada al uso de ASG.^{183,184,212-214} Aunque la incidencia global de diabetes es menor en población más joven, es probable que el efecto de los ASG sea más fácilmente detectable en este grupo de edad que en población mayor, donde otras variables biológicas y ambientales pueden tener mayor efecto sobre el riesgo de sufrir diabetes.²¹²

Consecuencias del aumento de peso y las alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento con ASG en pacientes psiquiátricos

La obesidad, sobre todo la obesidad visceral, y el aumento del perímetro abdominal y la relación cintura-cadera constituye uno de los principales predictores del desarrollo de síndrome metabólico y se asocia con un riesgo cardiovascular incrementado.^{196,215,216} La obesidad aumenta además el riesgo de desarrollar alteraciones en el metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina y diabetes, dislipemia, alteraciones hepáticas, inflamación y estrés oxidativo. La obesidad tiene efectos negativos de tipo neurológico a nivel central y periférico²¹⁷ y parece estar asociada con algunos tipos de cáncer.²¹⁸ La diabetes y

dislipemia constituyen asimismo factores de riesgo independientes para la enfermedad cardiovascular. En un meta-análisis reciente se detectó que el uso de antipsicóticos incrementaba 1.88 veces el riesgo de sufrir un infarto de miocardio, con riesgo más incrementado en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.²¹⁹

La asociación del uso de ASG con un aumento del riesgo de complicaciones de tipo metabólico debe evaluarse en el contexto de la presencia de una morbilidad incrementada en pacientes con enfermedades mentales graves, sobre todo debido a complicaciones de tipo cardiovascular y otras patologías médicas.^{220,221} Los pacientes con esquizofrenia y otras psicosis presentan alteraciones en parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa²²²⁻²²⁴ y posiblemente los triglicéridos²²⁵ incluso antes de iniciar tratamiento antipsicótico o tras una mínima exposición al mismo. Presentan además un estado pro-inflamatorio incrementado que puede favorecer el desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares a largo plazo.²²⁶ La alta prevalencia de comorbilidad entre algunos trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y diferentes patologías sistémicas podría deberse a factores genéticos, ambientales (ej. factores perinatales como la hipoxia o infecciones intrauterinas) o vías fisiopatológicas comunes, incluida la inflamación.²²⁷ En este sentido, un estudio reciente sugiere que una puntuación poligénica de esquizofrenia podría predecir la capacidad de control glucémico (medida a través del HbA_{1c}), con especial importancia de genes implicados en la cadena transportadora de electrones y el desarrollo renal, lo que apoyaría que el estrés oxidativo podría ser un mecanismo etiofisiopatológico común a la diabetes y la esquizofrenia.²²⁸ Además, en los pacientes psiquiátricos está incrementada la prevalencia de otros factores de riesgo como el sedentarismo, el tabaquismo y los hábitos dietéticos no saludables,^{229,230} así como una insuficiente atención médica de la comorbilidad presente en pacientes con trastornos mentales graves.²³¹

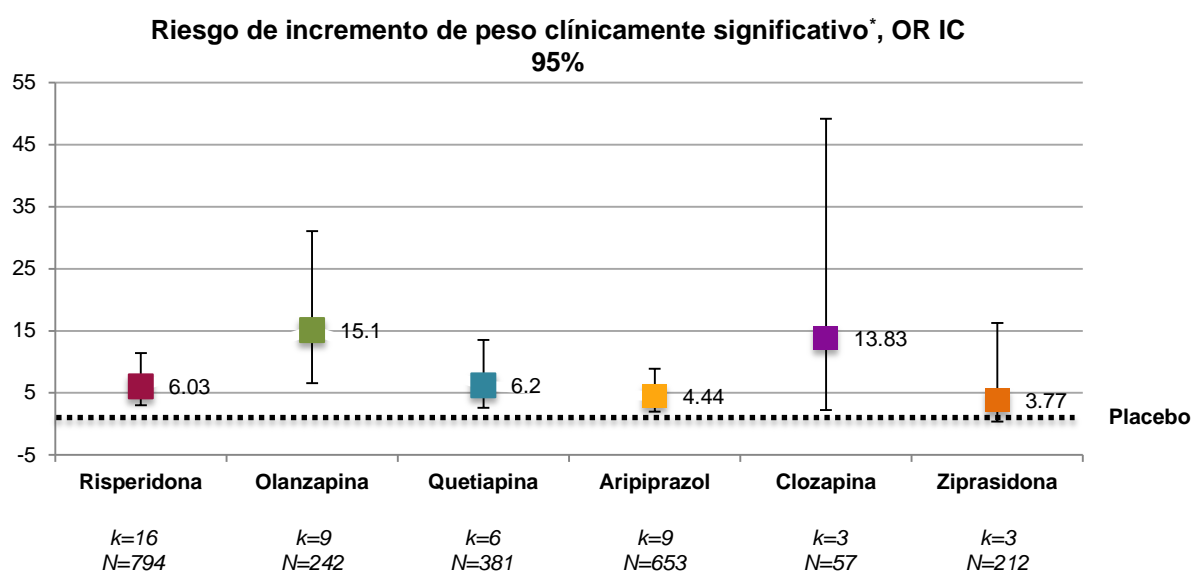
Por otro lado, el uso de antipsicóticos (y en menor medida el de otras medicaciones psicotrópicas como los antidepresivos y los estabilizadores del ánimo) también parece asociarse a otras patologías médicas como trastornos neurológicos, alteraciones tiroideas, hiponatremia, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, gastro-intestinales, hematológicas, musculo-esqueléticas y renales, con riesgo incrementado en poblaciones vulnerables (ancianos o niños y adolescentes) y en aquellos que reciben dosis más altas de antipsicóticos o polifarmacia. Estas complicaciones pueden interactuar con las complicaciones de tipo metabólico para aumentar el riesgo físico en estas poblaciones.²³² Sin embargo, el aumento de riesgo asociado al uso de tratamientos psicotrópicos debe ser balanceado frente a la posible reducción en la mortalidad que se asocia al uso adecuado del tratamiento antipsicóticos y otras opciones terapéuticas en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos mentales graves, debido a la reducción de las tasas de suicidio y otras complicaciones.^{233,234}

Efectos secundarios de tipo metabólico asociados al tratamiento con ASG en niños y adolescentes

Muchos de los hallazgos relativos a los efectos secundarios de tipo metabólico en población infanto-juvenil se ha basado en análisis secundarios de estudios realizados con otra finalidad y en estudios con duración relativamente corta, que por lo general no han incluido muestras con mínima exposición previa a antipsicóticos.

Estudios a corto plazo (≤ 12 semanas)

Un meta-análisis evaluó los efectos adversos asociados al tratamiento a corto plazo (3-12 semanas) con ASG en niños y adolescentes con esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos de conducta en pacientes con autismo o discapacidad intelectual, síndrome de Tourette y trastorno de conducta basándose en 41 estudios controlados (ensayos clínicos realizados principalmente para la obtención de la indicación por parte de la FDA y la EMA y estudios naturalísticos).²³⁵ Las Figuras 9-13 muestran los resultados de los meta-análisis para los diferentes efectos adversos metabólicos (aumento de peso, niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos). Todos los fármacos estudiados se asociaron con riesgo incrementado de sufrir aumento de peso significativo excepto la ziprasidona, con *odds ratios* en rangos desde 4.44 para aripiprazol a 15.1 para olanzapina (ver [Figura 9](#) y [Figura 10](#)). La jerarquía detectada en este meta-análisis es similar a los datos procedentes de adultos⁹⁵ y revisiones sistemáticas y meta-análisis previos en niños y adolescentes.^{54,236}



*Definición según el estudio de procedencia, $\geq 7\%$ o $\geq 5\%$

Figura 9. Riesgo de desarrollar incrementos de peso clínicamente significativos durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes

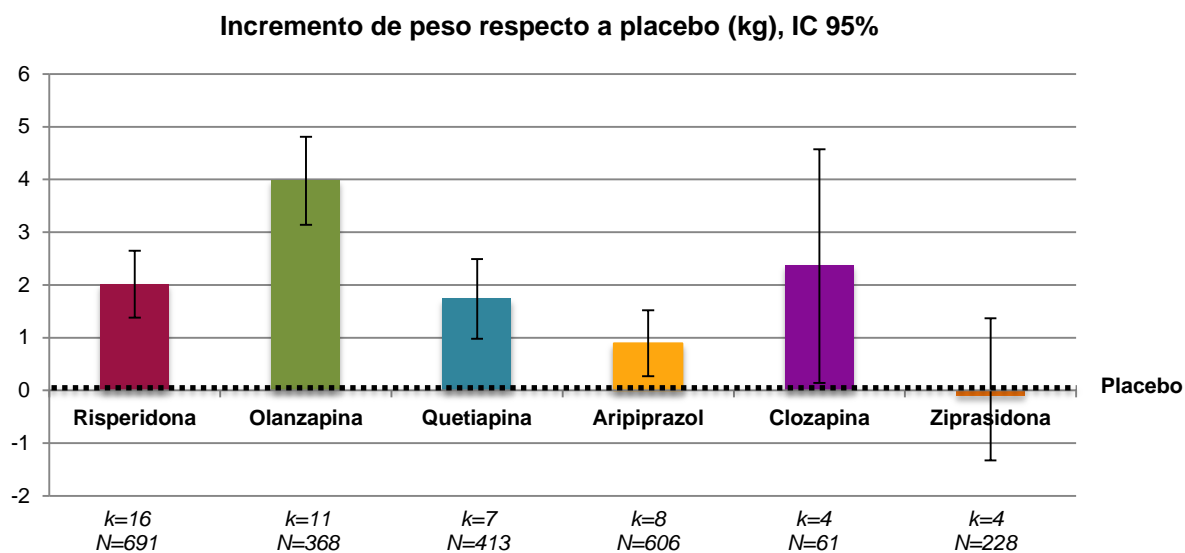


Figura 10. Incremento de peso durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes

Respecto a los parámetros metabólicos, se detectó un incremento significativo en los niveles

de glucosa respecto a placebo en los pacientes tratados con risperidona y olanzapina y en los niveles de colesterol y triglicéridos en los pacientes tratados con olanzapina y quetiapina (ver [Figuras 11, 12 y 13](#)).

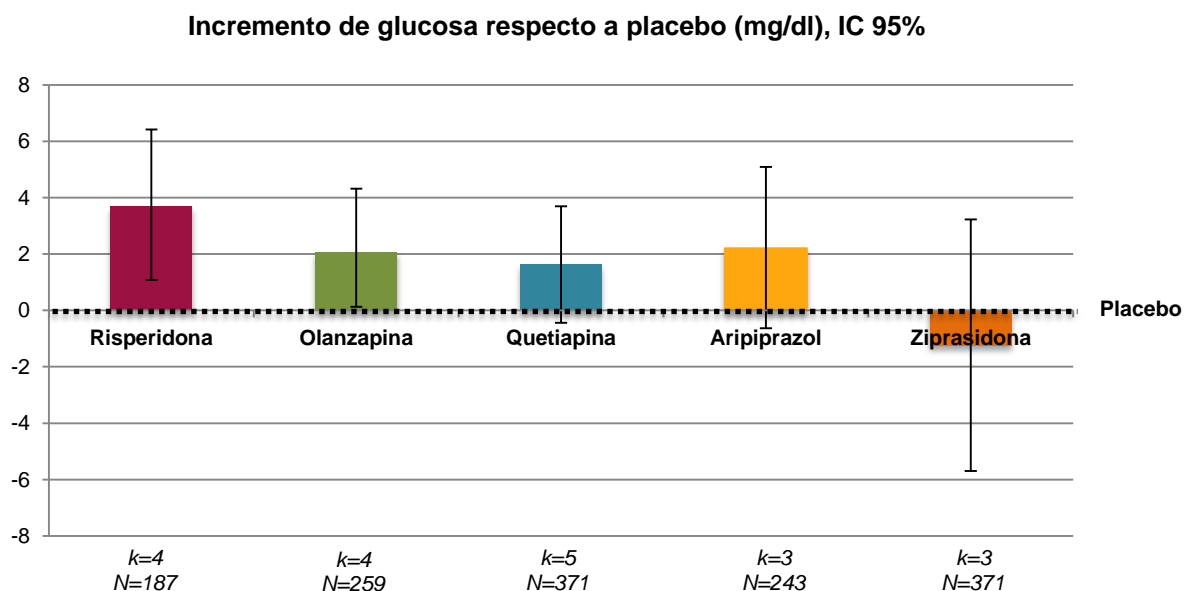


Figura 11. Incremento en los niveles de glucosa respecto a placebo durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes

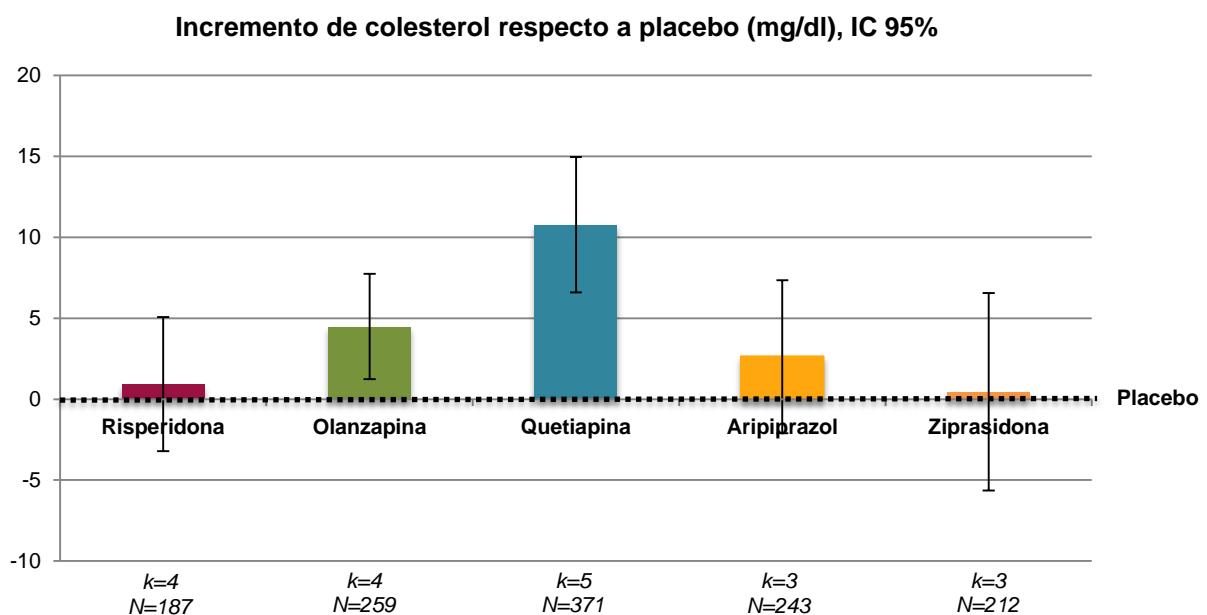


Figura 12. Incremento en los niveles de colesterol total respecto a placebo durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes

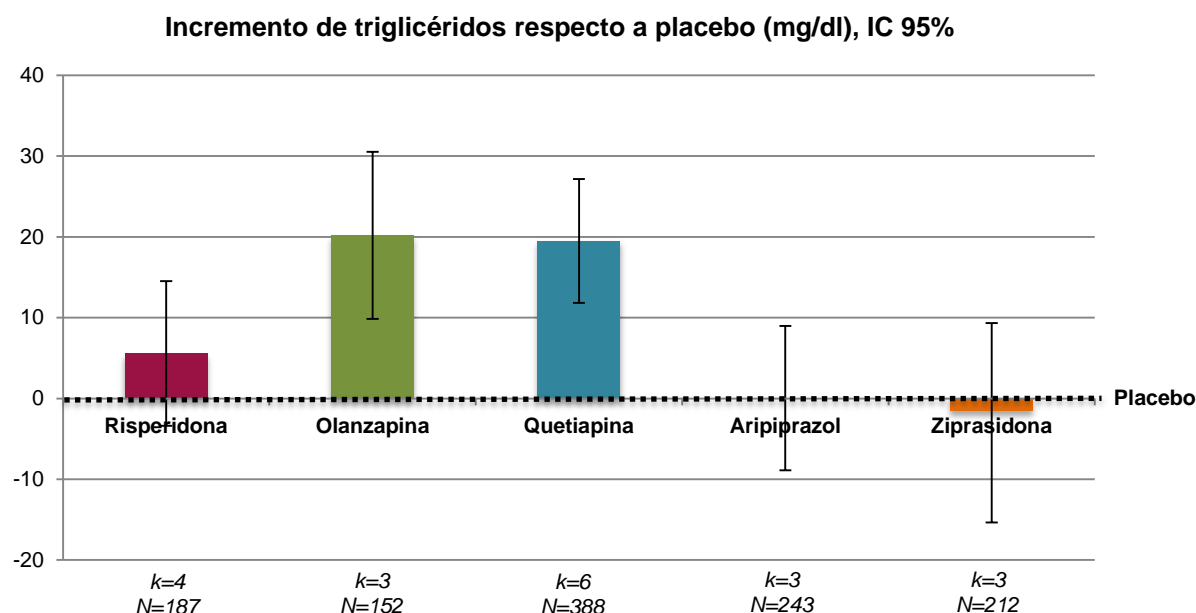


Figura 13. Incremento en los niveles de triglicéridos respecto a placebo durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes

Como en adultos, los resultados sugieren que las alteraciones de tipo metabólico son frecuentes con la mayoría de los ASG, pero que existe un perfil diferencial en función del fármaco estudiado. La ziprasidona parece tener un perfil menos preocupante desde el punto de vista metabólico que otros ASG, pero debe tenerse en cuenta que el número de estudios es relativamente bajo. Además, este perfil relativamente inocuo desde el punto de vista metabólico debe valorarse en el contexto de que en este meta-análisis se asoció con el mayor riesgo de desarrollar sintomatología extrapiramidal (SEP), con OR de aproximadamente 20 y que estudios previos sugieren que también podría estar asociada con complicaciones cardiovasculares. Las poblaciones incluidas en el meta-análisis fueron heterogéneas y en su mayoría estaban compuestas por pacientes con exposición previa a

antipsicóticos. No se evaluaron los datos relativos al IMC por la ausencia de un número suficiente de estudios.

El estudio más amplio realizado hasta el momento analizando los cambios metabólicos en población infanto-juvenil con mínima exposición previa a antipsicóticos (*naïve* o *cuasi-naïve*) (“*Second-Generation Antipsychotic Treatment Indications, Effectiveness and Tolerability in Youth*”; SATIETY)²³⁷ evaluó una cohorte de 338 niños y adolescentes de 4 a 19 años de edad reclutada entre 2001 y 2007, con un máximo de una semana de exposición a antipsicóticos en la visita basal, a los que se prescribió un ASG (risperidona, olanzapina, quetiapina o aripiprazol) de forma no aleatorizada. La mayoría de la muestra tenía diagnóstico de trastornos del estado de ánimo (47.8%) y psicosis (30.1%), y menos del 25% trastornos de conducta o agresividad. Se analizaron los datos de 272 niños y adolescentes con al menos una visita de seguimiento y adherencia confirmada. El tratamiento con los cuatro ASG se asoció con incrementos significativos en el peso. La olanzapina se asoció a los mayores aumentos de peso y puntuaciones z de IMC. Se detectó un perfil diferencial en el riesgo metabólico asociado con cada uno de los cuatro ASG. Los pacientes tratados con olanzapina experimentaron aumentos significativos en los parámetros lipídicos, glucosa, insulina y HOMA-IR. También se produjeron incrementos significativos en algunos parámetros lipídicos con quetiapina y en triglicéridos con risperidona, sin cambios significativos en los parámetros relacionados con la homeostasis de la glucosa en los pacientes tratados con estos dos antipsicóticos. En el caso del aripiprazol, no se detectaron diferencias significativas respecto al grupo de pacientes que no recibieron tratamiento con ASG en ninguno de los parámetros metabólicos. Las Figuras 14-17 muestran los principales resultados de los cambios en la composición corporal y los parámetros metabólicos detectados en este estudio.

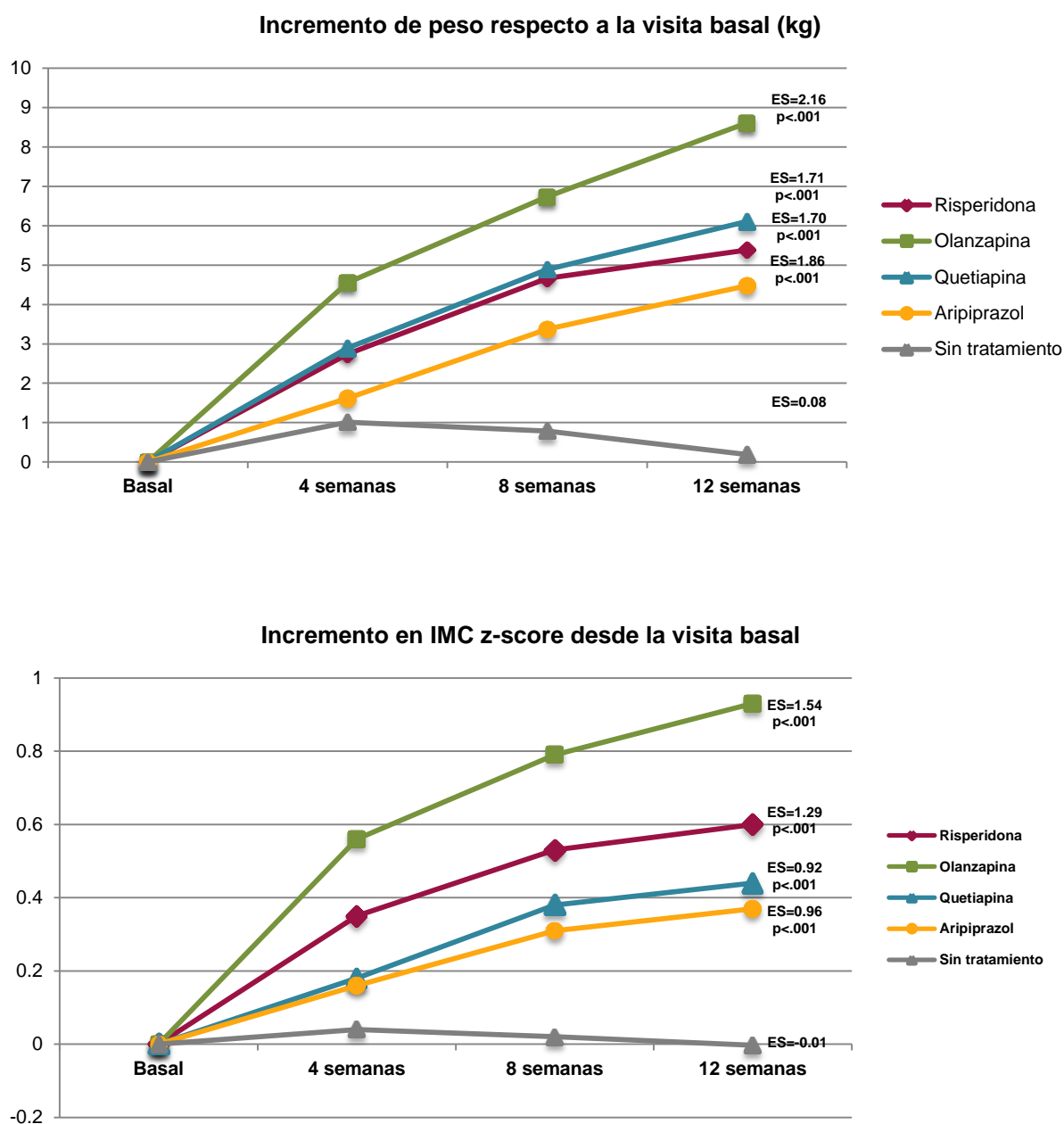


Figura 14. Cambios en peso y puntuaciones z de IMC durante los primeros tres meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes con mínima exposición previa a antipsicóticos (estudio SATIETY)

ES: tamaño del efecto. Los valores de significación se refieren a la visita de 12 semanas. Análisis controlados por los valores basales del parámetro estudiado, sexo, GAF (Global Assessment of Functioning) basal y tratamiento concomitante con anticolinérgicos y estabilizadores del ánimo.

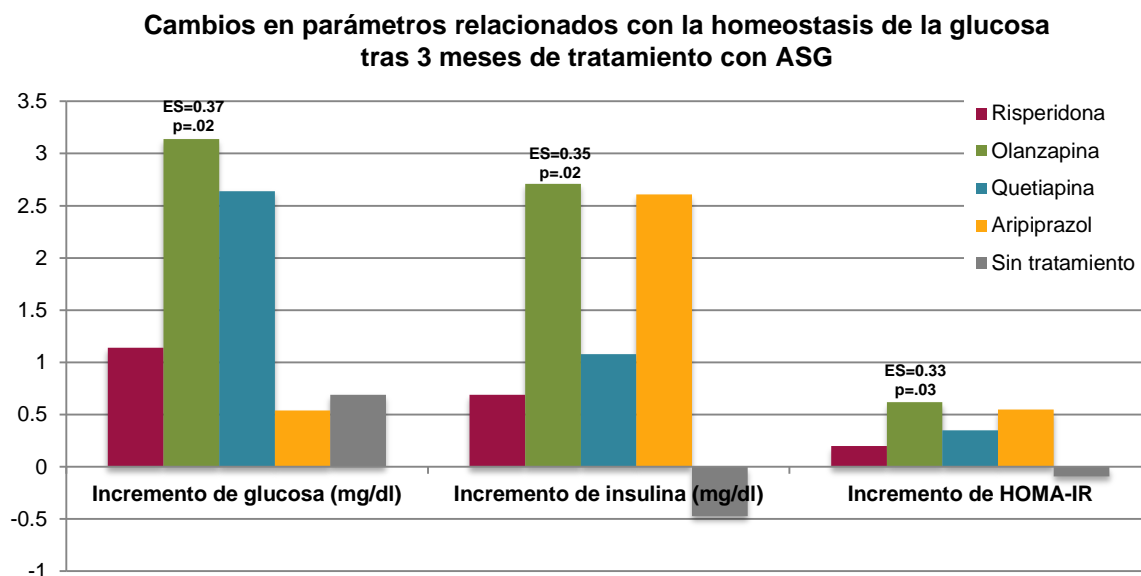


Figura 15. Cambios en parámetros relacionados con la homeostasis de la glucosa tras tres meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes con mínima exposición previa a antipsicóticos (estudio SATIETY)

ES: tamaño del efecto, HOMA-IR: Homeostasis Model of Insulin Resistance.¹⁸⁸ Se muestran solo los tamaños del efecto y nivel de significación para los antipsicóticos en los que se detecta un cambio significativo desde la visita basal a la de los tres meses. Los análisis están controlados por el valor basal del parámetro estudiado, sexo y GAF basal.

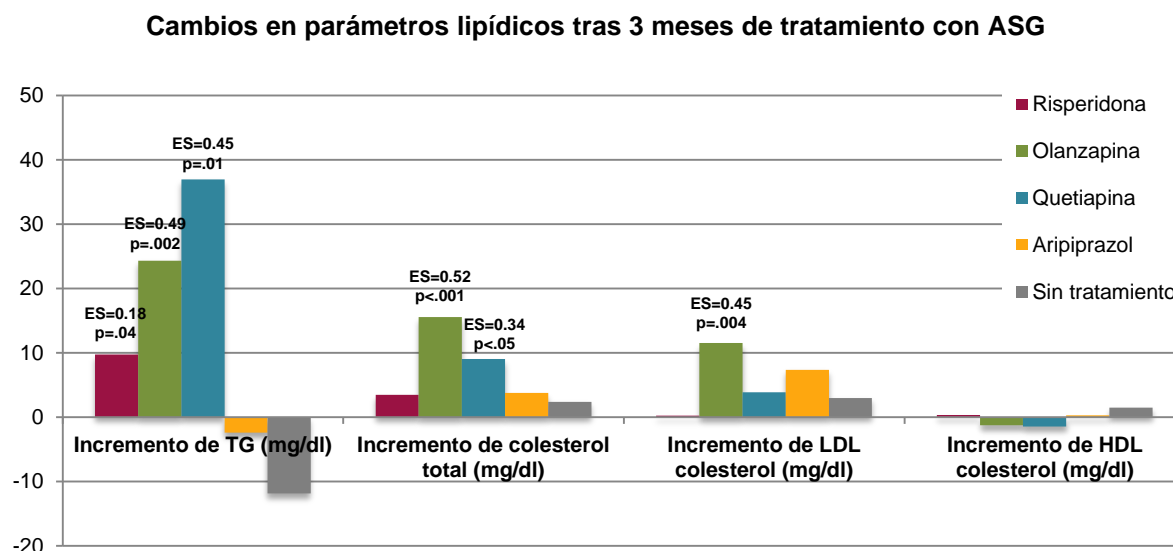


Figura 16. Cambios en parámetros lipídicos tras tres meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes con mínima exposición previa a antipsicóticos (estudio SATIETY)

ES: tamaño del efecto, HDL: High-Density Lipoproteins, LDL: Low-Density Lipoproteins, TG: Triglicéridos. Se muestran solo los tamaños del efecto y nivel de significación para los antipsicóticos en los que se detecta

un cambio significativo desde la visita basal a la de los tres meses. Los análisis están controlados por el valor basal del parámetro estudiado, sexo y GAF basal.

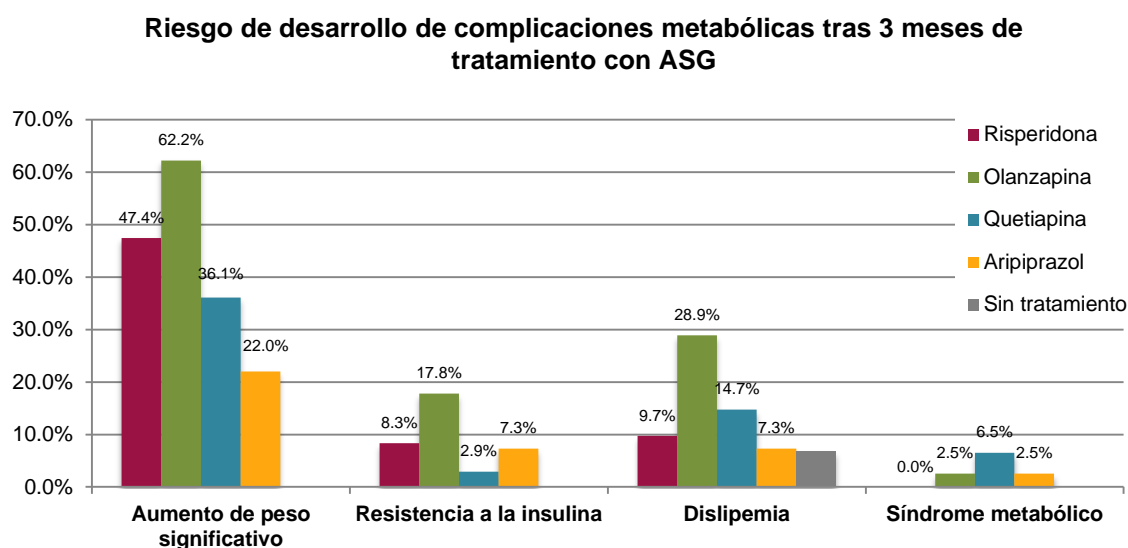


Figura 17. Riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas tras tres meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes sin exposición previa a antipsicóticos (estudio SATIETY)

Aumento de peso clínicamente significativo definido como aumento ≥ 0.5 en puntuaciones z de IMC. Resistencia a la insulina definida como $\text{HOMA-IR} > 4.39$. Dislipemia definida como: colesterol total ≥ 170 mg/dl o triglicéridos ≥ 110 mg/dl. Síndrome metabólico definido por criterios de Cook:²³⁸ ≥ 3 de los siguientes 5 criterios: obesidad ($\text{IMC} \geq \text{percentil } 95$ ajustado por edad y sexo), tensión arterial $> \text{percentil } 90$ ajustado por edad y sexo, triglicéridos > 110 mg/dl, HDL-colesterol < 40 mg/dL, y glucosa ≥ 100 mg/dl

Estudios a medio y largo plazo (>12 semanas)

La mayoría de datos de seguridad sobre ASG en pacientes pediátricos se basan en estudios de corta duración. Los estudios de duración superior a 12 semanas se han enfocado principalmente en el peso y detectan incrementos significativos, que tienden a estabilizarse tras los primeros 6 meses de tratamiento,²³⁹ con mayor aumento de peso para la olanzapina que para la risperidona y la quetiapina.^{41,240,241} Los datos sobre parámetros metabólicos son más escasos. La [Tabla 4](#) resume los principales estudios que han evaluado los efectos secundarios de los ASG en niños y adolescentes con mínima exposición previa a antipsicóticos y seguimientos superiores a 12 semanas.

Datos procedentes de nuestro grupo basados en una muestra de niños y adolescentes que inician tratamiento antipsicótico por diagnósticos diversos y con mínima exposición previa a antipsicóticos (*naïve* o *cuasi-naïve*; 0-30 días de exposición previa en la visita basal) sugieren que los pacientes tratados con ASG presentan incrementos significativos de peso y z -IMC durante un seguimiento de 6²⁴¹ y 12 meses²⁴² y que estos incrementos serían mayores en los pacientes tratados con olanzapina. El perfil de alteraciones en los parámetros metabólicos también parece dependiente del antipsicótico, con menores alteraciones en esta muestra en los pacientes tratados con quetiapina. En la misma línea, en el grupo de pacientes tratados con olanzapina y risperidona pero no en el de quetiapina se detectan incrementos significativos en el porcentaje de pacientes que cumplen criterios de encontrarse en “riesgo para la salud” durante los primeros seis meses de seguimiento (obesidad o sobrepeso más la presencia de una alteración metabólica relevante para el síndrome metabólico).²⁴¹ Estos resultados son similares a los detectados en otro estudio naturalístico de 12 meses de seguimiento en pacientes *naïve*, donde se reportan incrementos significativos en z -IMC (incremento medio de 1.27), perímetro abdominal, TG y glucosa y un descenso significativo en HDL en los pacientes tratados con ASG, con un incremento significativo en este período de los pacientes que cumplen criterios pediátricos de síndrome metabólico de un 0% a un 20%.²⁴³

Otros estudios naturalísticos de mayor duración llevados a cabo en su mayoría en poblaciones con exposición previa variable a antipsicóticos en la visita basal también reportan en general cambios significativos en el peso durante el seguimiento, por encima de lo esperable por el crecimiento (en aquellos estudios en los que se tiene en cuenta esta variable) en pacientes tratados principalmente con risperidona, olanzapina y clozapina, con menor información disponible sobre los cambios a largo plazo en parámetros

metabólicos.²⁴⁴ En este sentido, un estudio poblacional de casos y controles y un meta-análisis recientes han reportado una asociación significativa entre el uso de ASG en niños y adolescentes y el riesgo de desarrollar diabetes.^{245,246}

Tabla 4: Estudios que evalúan aumento de peso y efectos secundarios de tipo metabólico en niños y adolescentes con seguimiento >12 semanas

Estudio	Características	Naïve a AP	ASG evaluado	Parámetros	Resultados principales
Martin 1999 ⁶⁸	16 semanas Abierto N=6 TEA con discapacidad intelectual 6-15 años	83.3%	Quetiapina	Peso	Aumento de apetito y de peso durante el seguimiento (rango [0.9, 8.2] kg)
Martin 2000 ²⁴⁷	6 meses Retrospectivo Varios diagnósticos Edad media: 12.5 (2.4) años	100%	Risperidona	Peso IMC	Comparación con grupo control. Incrementos sig en IMC, evidente en visita de 2 meses, sin clara meseta a los 6 meses. En pacientes tratados mayor riesgo de incrementos de peso >7% (OR 3.5, p<.001)
Masi 2001 ²⁴⁸	16 semanas Abierto N=24 TGD 3-6 años	95.8%	Risperidona	Peso	Incremento medio de peso de 1 kg. 12.5% incremento de peso significativo (>10%). No cambios en hemograma ni enzimas hepáticos.
Dittman 2008 ²⁴⁹	6 meses Estudio abierto N=96 Trastornos psicóticos 12-19 años	72.9%	Olanzapina	Peso IMC	Incremento medio de peso: 11.7 ± 7.9 kg. Incremento medio de IMC 3.6 kg/m ² . Incremento de peso clínicamente significativo (≥7%) en 75.0% pacientes.
Fraguas 2008 ²⁵⁰	6 meses Naturalístico, prospectivo N=66 Varios diagnósticos 4-17 años	≤30 días	Risperidona Olanzapina Quetiapina	Peso Parámetros metabólicos	Incrementos de puntuaciones z de IMC significativas en los pacientes tratados con risperidona y olanzapina. 50% de los pacientes presentan incrementos de peso clínicamente significativos en la visita de 6 meses. Incremento significativo en el porcentaje de pacientes en “riesgo para la salud” de 16.7% a 37.9%. Incrementos significativos en colesterol en los pacientes tratados con olanzapina y quetiapina. Descenso de T4 en el grupo tratado con quetiapina.

Estudio	Características	Naïve a AP	ASG evaluado	Parámetros	Resultados principales
Arango 2009 ²⁵¹	6 meses ECA, abierto N=50 Psicosis 12-17 años	76% naive	Olanzapina Quetiapina	Peso	Incremento de peso con olanzapina 15.5 kg, con quetiapina 5.5 kg.
Roy 2010 ²⁵²	24 meses (mayoría de los datos se basan en visita 6 meses) Retrospectivo (revisión de historias clínicas) N=58 Varios diagnósticos Edad media 13.1 (3.6) años	100%	Varios ASG	IMC Colesterol TG Glu	Incremento sig en IMC desde la visita basal a las visitas de 3 y 6 meses. No cambios en colesteorl, triglicéridos ni parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa.
Ghate 2013 ²⁵³	12 meses Retrospectivo (historia clínica electrónica) N=793 Varios diagnósticos 12-19 años	Sin exposición en los 540 días previos	Olanzapina Risperidona Aripiprazol Quetiapina	IMC	Comparación con grup control. Incrementos sig respecto a controles. El mayor incremento en relación con el grupo control se detecta en pacientes tratados con olanzapina, seguido de aripiprazol, risperidona y quetiapina.
Arango 2014 ²⁴¹	6 meses Naturalístico, prospectivo N=279 Varios diagnósticos 4-17 años	≤30 días	Risperidona Olanzapina Quetiapina	Peso Parámetros metabólicos	Incrementos significativos en peso y puntuaciones z de IMC con los tres ASG [risperidona (n = 157; 7.1 kg y 0.66 z-IMC), olanzapina (n = 44; 11.5 kg y 1.08 z-IMC), y quetiapina (n = 47; 6.3 kg y 0.54 z-IMC). Incrementos significativos con risperidona en glucosa, insulina, HOMA-IR y triglicéridos. Incrementos significativos con olanzapina en glucosa, colesterol total y LDL-colesterol. No cambios significativos en parámetros metabólicos en pacientes tratados con quetiapina. Incremento en porcentaje de pacientes “en riesgo para la salud” en el grupo de pacientes tratados con risperidona y olanzapina pero no quetiapina.

Estudio	Características	Naïve a AP	ASG evaluado	Parámetros	Resultados principales
Baeza 2016 ²⁴² Baeza 2018 ²⁵⁴	12 meses Naturalístico, prospectivo N=117 Varios diagnósticos 4-17 años	≤30 días	Risperidona Olanzapina Quetiapina	Peso Adipon Grelina Leptina TSH, T4 HCys	Todos los ASG analizados en conjunto. Incrementos significativos en peso, IMC y puntuaciones <i>z</i> de IMC. Al año mayores incrementos en los pacientes tratados con quetiapina. También cambios significativos en leptina, TSH y T4. Mayor aumento de IMC en los pacientes con IMC mayor del percentil 85 en la visita basal. Otros predictores de mayor aumento de peso: mayores niveles basales de insulina, HOMA-IR y leptina, menores niveles basales de T4, adiponectina y grelina. Incremento significativo en porcentaje de pacientes en “riesgo para la salud” y con criterios de síndrome metabólico. Incrementos significativos en ALT en todos los antipsicóticos, aumentos significativos en ALP en pacientes tratados con risperidona. Seguimiento longitudinal de una submuestra de Arango et al., 2014
Sjo 2017 ²⁴³	12 meses Naturalístico, prospectivo N=35 Psicosis 7-19 años	100%	Varios ASG	IMC Perímetro abdominal tensión arterial, Glucosa TG HDL	Todos los ASG se analizado en conjunto. Incremento significativo en síndrome metabólico de 0% al 20%. Incrementos significativos en IMC, perímetro abdominal, TG y glucosa, descenso significativo en HDL-colesterol. Incremento en <i>z</i> -IMC 1.27.

Abreviaturas: AP: antipsicótico, ASG: antipsicótico de segunda generación, IMC: índice de masa corporal, Sig: significativo, Adipon: adiponectina, TSH: hormona estimulante de tiroides (thyroid stimulating hormone), T4: tiroxina, HCys: homocisteína, LDL: lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoproteins), HDL: lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoproteins), HOMA-IR: Homeostatic Model of Insulin Resistance, ALT: alanina transaminasa, ALP: fosfatasa alcalina, TG: triglicéridos.

Curso temporal de los cambios en el peso y otras alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento con ASG en población infanto-juvenil

La mayoría de los estudios que han analizado la evolución temporal de los cambios en el peso asociados al tratamiento con ASG describen que la mayor parte del aumento de peso ocurre durante los primeros 6 meses de tratamiento^{252,255,256} y después tendería a alcanzar una meseta, como también se describe en adultos,²⁵⁷ lo que sugiere un efecto dependiente del tiempo de los ASG sobre el aumento de peso. En algunos de los antipsicóticos asociados a mayor riesgo de aumento de peso como la olanzapina y la clozapina, es posible que se tarde más en alcanzar esa meseta y que este sea uno de los factores implicados en este riesgo incrementado.²⁴⁰ Se ha planteado que también podría existir un efecto tiempo-dependiente para el metabolismo lipídico, con un pico en torno a las primeras 8 semanas de tratamiento y una normalización posterior, pero este hallazgo aún no ha sido confirmado.²⁵²

Efecto de la edad o el estado puberal en estudios en niños y adolescentes

Algunos estudios han evaluado el posible efecto de la edad o el estado puberal sobre los efectos secundarios de tipo metabólico asociados a los ASG en estudios realizados en niños y adolescentes. En el estudio SATIETY no se detectaron diferencias significativas en función del estado puberal en ningún parámetro metabólico ni en los cambios en la composición corporal ajustados por edad y sexo (puntuaciones *z* de IMC) para ninguno de los cuatro ASG estudiados. Para olanzapina y risperidona sí se detectaron mayores incrementos en variables de composición corporal no ajustadas, como el peso, en pacientes post-puberales.²³⁷ Esto es consistente con otros estudios que no detectan un efecto significativo de la edad o diferencias entre niños y adolescentes en los cambios en el peso o en parámetros metabólicos y

hormonales,^{41,240,247,248,258} aunque en algunos de estos estudios el pequeño tamaño muestral puede haber impedido detectar diferencias significativas. Otros estudios sí detectan un efecto de la edad en población infanto-juvenil.^{259,260} Un estudio de nuestro grupo detectó diferencias significativas en los cambios en la glucosa entre niños y adolescentes (utilizando un punto de corte para la edad de 12 años), con mayores incrementos durante el seguimiento en el grupo de niños.²⁴¹ En una revisión que evaluó el efecto de la edad sobre el aumento de peso asociado al tratamiento con risperidona, se detectó que los pacientes pre-adolescentes presentaban los mayores aumentos de peso, seguidos por los adolescentes y los adultos jóvenes.²⁰⁹ Sin embargo, en esta revisión se compararon datos procedentes de diferentes estudios y no se controló de forma completa por los cambios de peso asociados al desarrollo normal, por lo que se podría haber sobre-estimado el aumento de peso en los subgrupos de edad más jóvenes, sobre todo en los estudios de mayor duración.

Consecuencias a largo plazo de la obesidad y alteraciones metabólicas en edad infanto-juvenil

El sobrepeso y obesidad infantil se consideran una pandemia del siglo XXI, con incrementos significativos en su prevalencia a nivel mundial en las últimas décadas.²⁶¹ En España, también se ha producido un incremento significativo en estas cifras en los últimos años. Se estima que casi el 20% de los niños y adolescentes españoles cumplirían criterios de obesidad de acuerdo con los valores normativos españoles.²⁶² El aumento de peso por encima de lo esperable por la edad, la obesidad y la presencia de alteraciones metabólicas en la infancia y la adolescencia se asocian con un riesgo incrementado de presentar obesidad en la edad adulta. Además, se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y mortalidad relacionada y posiblemente

algunos tipos de neoplasias.²⁶³⁻²⁶⁷ Teniendo en cuenta que la estabilidad del IMC durante la adolescencia parece un factor importante para la salud metabólica en la edad adulta en un estudio de seguimiento a 15 años realizado en población general, se ha sugerido que los cambios en el peso asociados al tratamiento con ASG y no solo el IMC final alcanzado podrían tener un impacto sobre la salud en la edad adulta.²⁶⁸ Se ha sugerido que el impacto de la obesidad sobre el riesgo cardiovascular en la etapa infanto-juvenil puede ser mayor que en la edad adulta lo que podría deberse a una exposición más prolongada a los mismos factores de riesgo, a la implicación de mecanismos independientes o acelerados que actuarían cuando la obesidad acontece en etapas más tempranas del desarrollo (ej. regulación de los sistemas hormonales) o una combinación de ambos factores. Además, parece que el exceso de riesgo asociado a la obesidad en la adolescencia podría persistir aunque se recupere un peso normal.²⁶⁹

El sobrepeso y obesidad en población infanto-juvenil afectan además la autoestima y pueden favorecer situaciones de acoso escolar y estigma, con un impacto sobre la salud mental a corto y largo plazo.²⁷⁰ En pacientes psiquiátricos puede asociarse además con menor adherencia al tratamiento y mayor retraimiento social, lo que puede tener un impacto negativo sobre la evolución del trastorno, sobre todo teniendo en cuenta que los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de presentar mala adherencia.²⁷¹ El impacto a largo plazo de otros efectos secundarios como la hiperprolactinemia también podría estar incrementado en niños y adolescentes, puesto que podría afectar al desarrollo sexual y contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y osteoporosis.^{272,273} Por estos motivos, se considera que el aumento de peso y los efectos adversos de tipo cardiometabólico podrían ser especialmente preocupantes en los pacientes más jóvenes.

Estudios comparativos de efectos secundarios de tipo metabólico en pacientes adultos y pediátricos

En general, se considera que el aumento de peso y riesgo complicaciones metabólicas asociado al uso de los ASG podría ser dependiente de la edad. Los pacientes más jóvenes tendrían mayor riesgo de sufrir incrementos de peso clínicamente significativos que los pacientes adultos. En su mayoría, la evidencia que apoya estas afirmaciones se basa en comparaciones indirectas de los datos obtenidos en estudios realizados únicamente en niños y adolescentes con datos de estudios previos en adultos o en revisiones o análisis de datos secundarios de estudios diferentes, con diseños y poblaciones diferentes y sin tener en cuenta los aumentos de peso esperables por edad o la exposición previa a antipsicóticos en ambos grupos. Los estudios realizados comparando directamente ambos grupos de edad con metodologías más homogéneas, han arrojado resultados contradictorios.

A continuación se resumen brevemente los estudios y revisiones que ofrecen información sobre comparaciones directas entre pacientes adultos y pediátricos acerca del aumento de peso y otros efectos secundarios de tipo metabólico asociados al tratamiento con ASG o que han evaluado el efecto de la edad sobre estas variables (ver [Tabla 5](#) para información adicional).

Estudios observacionales

Hasta el momento existen pocos estudios que hayan analizado de forma específica las posibles diferencias en el riesgo de sufrir alteraciones de tipo metabólico y aumento de peso en población pediátrica y adulta. En un estudio retrospectivo realizado revisando las historias clínicas de 58 pacientes adultos y 27 pacientes pediátricos sin exposición previa a antipsicóticos se identificó que el tratamiento con ASG se asociaba con incrementos

significativos del IMC durante un seguimiento de 6 meses, de magnitud similar en pacientes pediátricos y adultos. En el grupo de adultos, pero no el de niños, se detectaron cambios significativos en los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL-colesterol y HDL-colesterol), sin cambios significativos en los triglicéridos ni en variables relacionadas con el metabolismo de la glucosa en ninguno de los dos grupos. Los autores interpretan sus resultados como una confirmación de que el efecto de los ASG sobre el aumento de peso podría ser independiente de la edad y que los hallazgos previos de mayor riesgo en niños y adolescentes podrían deberse a la presencia de mayor número de pacientes sin exposición previa a antipsicóticos en el grupo de niños.²⁵²

Por otro lado, un artículo reciente basado en la cohorte española de primeros episodios psicóticos PEPS que analizaba el riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas durante los primeros dos años de seguimiento comparó en un análisis secundario el aumento de peso y el riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas entre el grupo de pacientes con inicio de la psicosis antes de los 18 años de edad (N=57) y el grupo de pacientes adultos. Los autores no detectaron diferencias significativas en el aumento de peso o el riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad, pero sí detectaron mayor aumento de glucosa durante el seguimiento en el grupo de pacientes pediátricos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que se trata de un estudio naturalístico en el que no se evaluó el efecto específico de los antipsicóticos sobre este tipo de cambios (no todos los pacientes recibían antipsicóticos y los que lo hicieron podían experimentar varios cambios de tratamiento durante el seguimiento). Aunque solo un 14% de los pacientes llevaban más de 3 meses con tratamiento antipsicótico en la visita basal, la exposición a antipsicóticos previa también era variable.²⁷⁴

Revisiones y meta-análisis y análisis de bases de datos pre-existentes

Una revisión sistemática,²⁰⁹ un meta-análisis⁵⁷ y dos análisis *post-hoc* de datos obtenidos en los ensayos clínicos de autorización de olanzapina^{275,276} comparan de forma directa el incremento de peso entre pacientes pediátricos y adultos. Los resultados de los tres estudios sugieren que el tratamiento de ASG se asociaría con mayor aumento de peso en niños y adolescentes que en adultos, aunque la comparación de datos procedentes de diferentes estudios limita la interpretabilidad de estos hallazgos. Solo se exploran las diferencias en parámetros metabólicos en los análisis *post-hoc* de los estudios de olanzapina, sin claro efecto de la edad sobre estos efectos secundarios aunque parece que en adolescentes el incremento de triglicéridos sería mayor que en adultos, mientras que los pacientes adultos experimentarían mayor riesgo de pasar a presentar valores de glucosa potencialmente patológicos.

El análisis retrospectivo de una base de datos de prescripción representativa de Israel, detectó una mayor asociación de la prescripción de ASG con el riesgo de recibir un diagnóstico de diabetes en pacientes más jóvenes.²¹² El análisis retrospectivo de una base de datos de notificación de efectos adversos post-autorización a la FDA entre los años 1996-2000 para olanzapina, identificó que el riesgo de notificar incrementos de peso significativos era significativamente mayor en los niños y los adolescentes respecto a los adultos, sin diferencias entre niños y adolescentes. Las notificaciones de hiperprolactinemia también fueron más frecuentes en adolescentes que en adultos.²⁷⁷

Análisis secundarios de ensayos clínicos

Hasta el momento, ningún estudio aleatorizado y controlado ha comparado de forma directa el riesgo de desarrollar efectos adversos de tipo metabólico entre adultos y niños. Cuatro artículos basados en dos ensayos clínicos realizados en muestras pequeñas de pacientes con

autismo y discapacidad intelectual (con muestras parcialmente solapantes) y síndrome de Tourette incluyen muestras mixtas de pacientes pediátricos y adultos y realizan algún tipo de análisis sobre el efecto de la edad sobre los cambios en el peso.²⁷⁸⁻²⁸¹ En general, aunque el incremento nominal es mayor en el grupo de niños y adolescentes, cuando se analiza de forma específica no se detecta un efecto significativo de la edad en estos estudios,^{278,279} que no están diseñados para evaluar el efecto de la edad sobre estos cambios y están limitados por su tamaño muestral.

Tabla 5: Estudios que comparan cambios en el peso, parámetros metabólicos y hormonales en población infanto-juvenil y adulta tratada con antipsicóticos de segunda generación

Estudio	Tipo de estudio Duración Grupos, N	Naïve	Diagnóstico Edad % varón	Fármaco/s	Parámetros	Resultados principales	Otros resultados Limitaciones
Estudios observacionales							
<i>Roy et al., 2010</i> ²⁵²	Retrospectivo. Revisión de historias clínicas 2003-2007 Canadá 6 meses Ped: N=58 Ad: N=27	Sí	Ad: mayoría psicosis Niños: mayoría trastorno conducta 4-62 años Ped: 79% Ad: 63%	Varios ASG (RIS, OLZ, QTP)	IMC, peso	Ambos grupos aumento significativo. NS Ped vs Ad	<ul style="list-style-type: none"> Ped: OLZ>RIS>QTP. No efecto de tratamiento concomitante con estimulantes. No efecto diagnóstico psicosis. Restrospectivo. Pequeño tamaño muestral, sobre todo durante el seguimiento y para algunos ASG. Diferente distribución de ASG según grupo de edad. No se controlan los análisis por posibles variables de confusión.
					Glu	NS en ambos grupos, Ad tendencia.	
					TG	NS en ambos grupos, Ped tendencia.	
					Colesterol	Ad incremento significativo. Ped NS	
					LDL	Ad incremento significativo. Ped NS	
					HDL	Ad incremento significativo. Ped NS	
<i>Bioque et al., 2018</i> ²⁷⁴	Naturalístico prospectivo 2009-2012 España 24 meses Ped: N=57 Ad: N=278	No	PEP < 1 año de duración 7-35 años 67.2%	Varios ASG	Peso	NS Ped vs. Ad	Tiempo de exposición a AP previa variable (14.6% habían recibido tratamiento AP durante más de 3 meses en la visita basal, no queda claro si había diferencias por grupo de edad), no se controla claramente por la dosis acumulada ni por el aumento de peso esperable por la edad aunque para obesidad/sobrepeso sí se utilizan criterios ajustados. Se analizan juntos los datos de todos los pacientes (reciban o no ASG durante el seguimiento).
					Obesidad	NS Ped vs. Ad	
					Glu	Incr Ped > Ad, p=0.017	
					SMet	NS Ped vs. Ad	

Estudio	Tipo de estudio Duración Grupos, N	Naïve	Diagnóstico Edad	Fármaco/s	Parámetros	Resultados principales	Otros resultados Limitaciones
Revisiones sistemáticas, meta-análisis o análisis de bases de datos							
<i>Safer 2004</i> ²⁰⁹	Revisión sistemática (doble ciego, abiertos y series de casos). 1996-2003 4-78 semanas 5-11 años: N=594 12-17 años: N=292 33-45 años: N=1528 71-83 años: N=252	No	Ped: mayoría TGD, tr. conducta 33-45 años: mayoría ESQ crónica 71-83 años: mayoría demencia y ESQ 5-83 años	RIS	Peso	Mayor aumento de peso en preadolescentes (5.8 kg en estudios de 4 a 8 semanas), menores aumentos a medida que aumenta edad (12-17: 4.1 kg, 33-45 años: 2.1 kg, mayores de 65 apenas aumentan: 0.5 kg)	Comparación de datos obtenidos en diferentes estudios. Se intenta controlar por aumentos de peso esperados por edad pero de forma insuficiente (faltan datos para IMC). Diferencias en diagnóstico por edad. Mayoría de los pacientes previamente expuestos a otros fármacos psicotrópicos (sobre todo adultos). Diferencias en diseño del estudio según grupo edad (jóvenes son abiertos, adultos son ECA doble ciego).
<i>Correll 2010</i> ⁵⁷	Revisión sistemática y meta-análisis (ECA doble ciego, agudos) 1966-2008 ≤12 semanas Ped: k=5, N=1140 Ad: k=14, N=3297	No	Manía aguda en TB I Edad media: 10-45 años	ASG	Peso	Ped > Ad: ES [0.53 (0.41–0.66)] vs ES [0.13 (0.05–0.22)]. NNH para aumento de peso ≥7%: NS (Ped: [10.0 (7.5–14.8)] sig, Ad [90.9 (-191.3–36.3)] NS).	<ul style="list-style-type: none"> • OLZ asociado con el mayor aumento de peso en Ped y Ad. En Ped ZIP<QTP. • Comparación de datos obtenidos en diferentes estudios (diferentes tiempos, niños en general pacientes ambulatorios, adultos ingresados). Se emplea como variable resultado el aumento de peso bruto y el aumento ≥7% de peso. Aunque son estudios a corto plazo donde se afirma que no se espera aumento de peso por la edad, no se controla por este factor ni por otras posibles variables de confusión y no se emplea el IMC. Para el cálculo de NNH global, los AP que proporcionan datos en adultos tienen menor potencial de aumento de peso que los evaluados en niños y adolescentes.
				RIS	Peso	NS: Ped ES [0.46 (0.13, 0.78)], Ad ES [0.24 (0.11, 0.38)]. NNH ≥7% Ped NS, Ad ND.	
				OLZ	Peso	Ped > Ad: ES [1.65 (1.28, 2.03)] vs ES [0.73 (0.47, 0.99)]. NNH ≥7%: Ped 2.5 (2.0, 3.3) sig, Ad: ND	
				QTP	Peso	Ped ES [0.63 (0.37, 0.88)], Ad ND. NNH ≥7%: Ped > Ad: [8.2 (6.1, 13.6)] vs [3.8 (2.9, 5.4)]	
				APZ	Peso	NS: Ped ES [0.17 (-0.07, 0.41)], Ad ES [0.05 (-0.07, 0.16)]. NNH NS en Ped y Ad.	
				ZIP	Peso	Ped ES [-0.04 (-0.32, 0.23), Ad ND. NNH ≥7% NS en Ped y Ad.	

Estudio	Tipo de estudio Duración Grupos, N	Naïve	Diagnóstico Edad % varón	Fármaco/s	Parámetros	Resultados principales	Otros resultados Limitaciones
<i>Kryzhanovskaya et al. 2009b</i> ²⁷⁵	Comparación de datos de ECA controlados con placebo o abiertos (Ad $k=84$, Adol $k=4$) Hasta 32 semanas Ad: 7847 (peso) Adol: 454	No	TB I, ESQ Media: Adol 16 años, Ad ND Adol 63%, Ad: ND	OLZ 2.5-20 mg/d	Incr peso	Adol incremento sig desde basal. Adol > Ad: 7.4 kg vs. 3.2 kg, sig $\geq 7\%$ Adol > Ad: 65.1% vs 35.6%, sig En Adol incremento de peso e IMC por encima de lo esperable, aumento sig en puntuación z de IMC	<ul style="list-style-type: none"> Adol incrementos sig en ALT, AST, GGT vs placebo. Ad incidencia mayor de paso de Glu, TG, LDL y colesterol de normal a alto. Comparación de datos agrupados obtenidos en estudios diferentes. No se controla por dosis acumulada u otras covariables. Exposición previa a medicación variable (probablemente más frecuente en adultos). Entre los dos grupos de edad se compara peso, no IMC. Se compara aumento de peso en Adol con tablas de crecimiento pero no se controla la comparación con Ad por el aumento de peso esperable por edad. Criterios de inclusión para los ECA estrictos, puede limitar representatividad. No incluye niños, solo adolescentes.
					Incr Glu	Adol incremento sig desde basal. Adol < Ad, sig.	
					Incr Col	Adol incremento sig desde basal. Adol vs. Ad NS.	
					Incr LDL	NS	
					Incr HDL	NS	
					Incr TG	Adol incremento sig desde basal. Adol > Ad, sig.	
					Incr PRL	Adol incremento sig desde basal. 55.5% hiperPRL. Adol > Ad, sig.	
<i>Kryzhanovskaya 2012</i> ²⁷⁶	Análisis de datos de bases de datos de ensayos clínicos (doble ciego o abiertos) en adultos y adolescentes (Ad $k=86$, Adol $k=6$) ≥ 24 semanas Ad: N = 4280 Adol: N=179	No	Ad: ESQ, tr. esquizoafectivo, depresión, TLP, TB I Adolescentes: ESQ, tr. esquizoafectivo, pródromos psicóticos, TB I Media: 16-38 años Ad: 61.3% Adol: 69.2%	OLZ Ad: 5-20 mg/d Adol: 2.5-20 mg/d	Incr peso	Aumento sig ambos grupos, Adol > Ad: 11.24 (7.7) kg vs. 4.81 (7.91) kg, sig Incr peso $\geq 7\%$: Adol > Ad: 89.4% vs. 55.4%, sig. Incr peso $\geq 15\%$: Adol > Ad: 55.3% vs. 24.1%, sig. Incr peso $\geq 25\%$: Adol > Ad : 29.1% vs 8.0%, sig	Análisis agrupado de datos obtenidos en estudios muy diferentes a lo largo de 10 años, se comparan de forma indirecta los IC 95% en ambos grupos de edad en lugar de hacer análisis estadísticos comparando ambos grupos (similar a meta-análisis). No se controla por dosis acumulada u otras covariables. Exposición previa a medicación variable (probablemente más frecuente en adultos). No se tienen en cuenta cambios en peso esperables por desarrollo evolutivo (solo afirman que el incremento en peso sigue siendo sig aun utilizando puntuaciones z de IMC), pero las variables categóricas sí se basan en criterios diferentes. Se evalúa peso, no IMC. No incluye niños, solo adolescentes. Solapamiento significativo con Kryzhanovskaya 2009b.
					Incr Glu	Aumento sig en ambos grupos, Adol vs. Ad NS Ad > Adol cambios emergentes en glucosa (normal a alta o normal/ intolerancia a alta), sig.	
					Incr Col	Aumento sig en Adol, Ad NS. Adol vs. Ad NS	
					Incr LDL	Aumento sig en Adol, Ad NS. Adol vs. Ad NS	
					Incr HDL	Descenso sig ambos grupos, Adol > Ad, sig	
					Incr TG	Aumento sig ambos grupos, Adol vs Ad NS	

Estudio	Tipo de estudio Duración Grupos, N	Naïve	Diagnóstico Edad % varón	Fármaco/s	Parámetros	Resultados principales	Otros resultados Limitaciones
Ensayos clínicos aleatorizados							
<i>Hellings et al., 2001</i> ²⁷⁸	ECA doble ciego cruzado controlado con placebo 22 semanas ensayo cruzado + 24 semanas mantenimiento Niños 8-12 años: N=5 Adol 13-16 años: N=6 Ad 21-51 años: N=8	No Mayoría naïve	DI y autismo (15/19) 8-51 años 47.4%	RIS 1-4.5 mg/d	Incr peso	Niños: 8.2 [2.7-17.17] kg Adol: 8.4 [3.6-15.5] kg Ad: 5.4 [0-9.5] kg. No evidencia de interacción grupo de edad * tiempo, mediana similar en los tres grupos.	<ul style="list-style-type: none"> Aumento sig en los tres grupos en las fases de tratamiento con RIS respecto a fases placebo. Tendencia a perder peso tras interrumpir fármaco. A 6 meses la mayoría había adquirido la mitad del aumento detectado al final del seguimiento. No alteraciones enzimas hepáticas. Aumento sig de apetito. Muy pequeño tamaño muestral. Se analiza peso porque no se puede evaluar altura e IMC, aunque la fase de placebo permite tener cierto control sobre los cambios esperables sin exposición al tratamiento.
<i>Hellings et al., 2005</i> ²⁷⁹	ECA doble ciego cruzado controlado con placebo 22 semanas ensayo cruzado + 24 semanas mantenimiento Ped 8-16 años: N=10 Ad 24-56 años: N=11	No	DI y autismo 8-56 años 71.4%	RIS	PRL	Ped: aumento sig desde 13.2 ± 8.6 en basal a 31.0 ± 11.6 en fase aguda (10 semanas) y 37.9 ± 10.4 en mantenimiento. Ad: aumento sig desde 11.6 ± 7.4 en basal a 93.3 ± 54.2 en fase aguda, reducción a 67.8 ± 62.9 en fase de mantenimiento. Incr agudo en Ad mayor, pero diferencia NS. Fase mantenimiento Ped vs. Ad NS.	<ul style="list-style-type: none"> No se detectó ginecomastia, galactorrea o amenorrea. En adultos, mujeres mayores incrementos que hombres, en Ped solo una chica. Datos sugieren diferente evolución temporal. Misma muestra que Hellings et al., 2006. Analítica disponible para 21 pacientes, pequeño tamaño muestral sobre todo en la fase de mantenimiento. Diferente distribución por sexos en ambos grupos.
<i>Hellings et al., 2006</i> ²⁸²	ECA doble ciego cruzado controlado con placebo 22 semanas ensayo cruzado + 24 semanas mantenimiento Niños 8-12 años: N=13 Adol 13-18 años: N=8 Ad 22-56 años: N=19	No	DI y autismo (36/40) 8-56 años 57.5%	RIS	Incr peso	Niños: 7.9 (5.6) kg Adol: 8.3 (6) kg Ad: 6.0 (2.4) kg	<ul style="list-style-type: none"> Aumento sig en las fases de tratamiento con RIS respecto a fases placebo. 70% aumento > 3 kg. Incremento sig apetito. No aumentos sig en Glu, enzimas hepáticas, HbA1c, lípidos, Muestra se solapa con Hellings et al., 2001. Se analiza peso porque no se puede evaluar altura e IMC, aunque la fase de placebo permite tener cierto control No se realiza comparación estadística en aumento de peso entre los tres grupos de edad.

Estudio	Tipo de estudio Duración Grupos, N	Naïve	Diagnóstico Edad % varón	Fármaco/s	Parámetros	Resultados principales	Otros resultados Limitaciones
<i>Bruggeman et al., 2001</i> ²⁸¹	ECA doble ciego comparando RIS y pimozide 12 semanas RIS: N=26 (22 con datos de peso) Ped: N=10 Ad: N=12	No	Tourette 11-50 años 88.5%	RIS 0.5-6 mg/d	Incr peso	Incremento sig en pacientes con RIS y pimozide. RIS: 3.9 [3.0– 4.9 kg], NS vs pimozide Ped > Ad, 4.5 kg vs 3.5 kg, no queda claro que sea estadísticamente sig	<ul style="list-style-type: none"> Datos de eficacia similares en Ad y Ped. Pequeño tamaño muestral, no se conoce exposición previa. No se controla por aumento de peso esperable por edad. Aparentemente no se hace análisis estadístico comparando aumento de peso entre ambos grupos de edad.

Abreviaturas: Ad: adultos (≥ 18 años), Adol: adolescentes, ALT: Alanina amino transferasa, AP: antipsicótico, ASG: antipsicótico de segunda generación, AST: Aspartato amino transferasa, Bb: bilirrubina, CLZ: clozapina, Col: colesterol total, DI: discapacidad intelectual, DT: discinesia tardía, EA: efecto adverso, ECA: ensayo clínico aleatorizado, EKG: electrocardiograma, ES: tamaño del efecto, ESQ: esquizofrenia, FA: fosfatasa alcalina, GGT: gamma glutamil-transferasa, Glu: glucosa, HDL: lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein), IMC: índice de masa corporal, Incr: incremento, k: número de estudios, LDL: lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoprotein), ND: no disponible, NNH: number needed to harm, NS: no significativo, OLZ: olanzapina, Ped: niños y adolescentes (edad <18 años), PEP: primer episodio psicótico, PRL: prolactina, QTP: quetiapina, RIS: risperidona, RR: riesgo relativo, SEP: síndrome extrapiramidal, Sig: significativo, SMet: síndrome metabólico, TB: trastorno bipolar, TG: triglicéridos, TGD: trastorno generalizado del desarrollo, TLP: trastorno límite de personalidad, Tr.: trastorno.

Naïve: se considera que un estudio incluye pacientes naïve cuando es un criterio de inclusión en el estudio una exposición mínima a antipsicóticos. Excepto que se especifique lo contrario, los parámetros metabólicos se refieren a valores en ayunas.

*En Roy et al., aunque el estudio tiene un seguimiento de 24 meses la comparación entre niños y adultos se basa en datos a 6 meses.

Efecto de la edad sobre otros efectos secundarios entre pacientes pediátricos y adultos

Existe evidencia que sugiere que los niños y adolescentes podrían tener mayor riesgo de sufrir otros efectos adversos relacionados con el tratamiento con ASG y otros psicofármacos en comparación con adultos.²⁸³ Se ha descrito un riesgo aumentado de activación e ideación suicida en pacientes de menor edad que reciben antidepresivos.²⁸⁴ También es posible que presenten mayor riesgo de sufrir incrementos significativos de peso y sedación con estabilizadores del ánimo,⁵⁷ ovario poliquístico en relación con el tratamiento con valproato²⁸⁵ y se ha descrito un riesgo incrementado de efectos secundarios poco frecuentes como el Síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con lamotrigina.²⁸⁶ Se ha planteado que, en general, los niños y adolescentes podrían ser más sensibles a otros fármacos que inducen aumento de peso como los corticoides, valproato e insulina.²⁰⁹

En relación con los ASG, la mayoría de los estudios sugieren la presencia de un riesgo incrementado de sufrir síntomas extrapiramidales (ej. acatisia, discinesias tardías) en niños y adolescentes.^{287,288} También podría existir mayor riesgo de hiperprolactinemia en pacientes adolescentes que en adultos.^{277,289} En ambos casos, el aumento de riesgo podría ser secundario a la relación inversa existente entre la densidad de receptores dopaminérgicos y la edad y la presencia de mayores niveles de dopamina estriatal durante la adolescencia. Los antipsicóticos también podrían asociarse a mayor somnolencia en pacientes pediátricos.^{57,277}

Factores implicados en el aumento de peso y alteraciones metabólicas asociados al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación

Aunque el riesgo de incremento de peso asociado a los diferentes ASG parece ser un hallazgo consistente en todos los grupos de edad, existe una gran variabilidad interindividual en los pacientes que reciben el mismo antipsicótico. Por ejemplo, existe una amplia variabilidad en el aumento de peso reportado en los estudios post-autorización de olanzapina en adultos durante un seguimiento de 24 meses¹⁸⁰ o para la risperidona un estudio de 3 meses de duración en niños y adolescentes *naïve* a tratamiento antipsicótico en la visita basal.²³⁷ La [Figura 18](#) representa de forma gráfica la distribución de dichos porcentajes. Aunque los resultados del estudio de olanzapina podrían haberse visto afectados por la falta de control de la adherencia, ambos estudios sugieren que la interacción entre diferentes variables personales, familiares, sociales y genéticas ejerce una influencia sobre el aumento de peso asociado a ASG. La identificación de posibles predictores de las trayectorias individuales de aumento de peso puede facilitar la toma de decisiones personalizadas para la elección de tratamientos.²⁹⁰

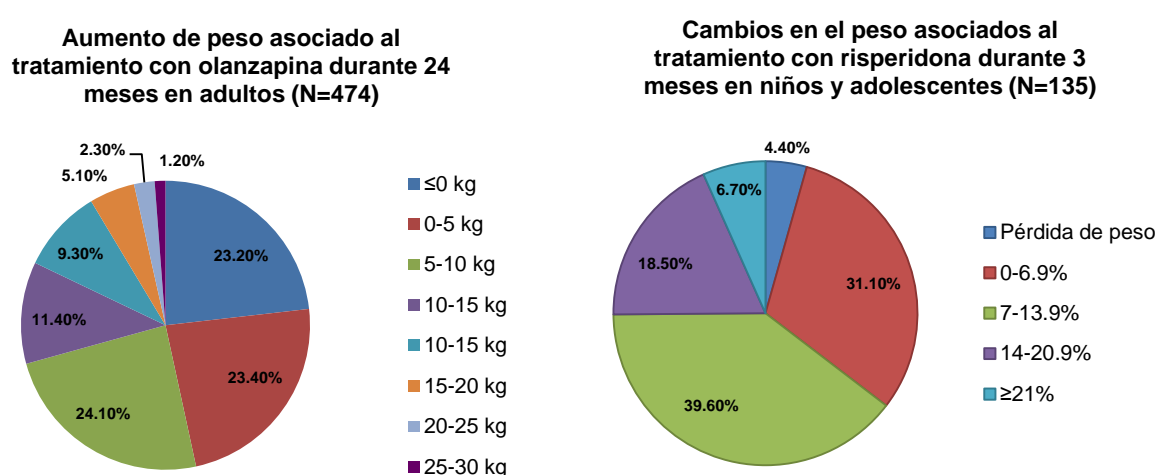


Figura 18: Variabilidad interindividual en el aumento de peso asociado al tratamiento con olanzapina y risperidona

Entre los potenciales moderadores y mediadores del aumento de peso asociado a ASG que han sido descritos previamente cabría destacar: los antecedentes familiares de obesidad y enfermedades metabólicas, el IMC parental, algunos perfiles sintomatológicos (ej. síntomas negativos o cognitivos), el uso de tabaco y otros tóxicos, el sexo, la edad, el IMC previo al inicio del tratamiento, la exposición previa a antipsicóticos, el incremento de peso durante las primeras semanas de tratamiento, la raza, la adherencia al tratamiento, la dosis y la polifarmacia.^{98,180,192} La mayoría de estos predictores han sido evaluados en estudios realizados en adultos y hasta el momento no se ha explorado de forma específica si puede existir un efecto diferencial del efecto de algunas de estas variables en pacientes pediátricos y adultos tratados con ASG. Además, existe escasa información sobre posibles predictores de otras complicaciones metabólicas asociadas al tratamiento con ASG aparte de los cambios en la composición corporal.

Exposición previa a tratamiento antipsicótico

El aumento de peso asociado a los antipsicóticos parece estar influido tanto por el tiempo de exposición previo como por la edad. Los estudios realizados en poblaciones *naïve* adultas y pediátricas refieren incrementos de peso significativamente mayores que los estudios realizados en poblaciones crónicas (aproximadamente el doble, con variaciones según el antipsicótico).^{190,237} De hecho, algunos autores defienden que la mayoría de las diferencias en el aumento de peso que se detectan entre población adulta y pediátrica cuando se comparan estudios diferentes podría deberse a las diferencias en la exposición previa a antipsicóticos.⁹⁸ Estos datos sugieren que el aumento de peso podría haber sido infra-estimado durante muchos años por incluir pacientes en tratamiento crónico. Por otro lado, aun teniendo en cuenta poblaciones *naïve*, el incremento de peso descrito en estudios realizados en niños y adolescentes parece superior al descrito en adultos, especialmente para fármacos como la

olanzapina o la quetiapina. En los estudios realizados en poblaciones con exposición previa a antipsicóticos, parecen existir menos diferencias entre población adulta y pediátrica (ver [Figura 19](#)).

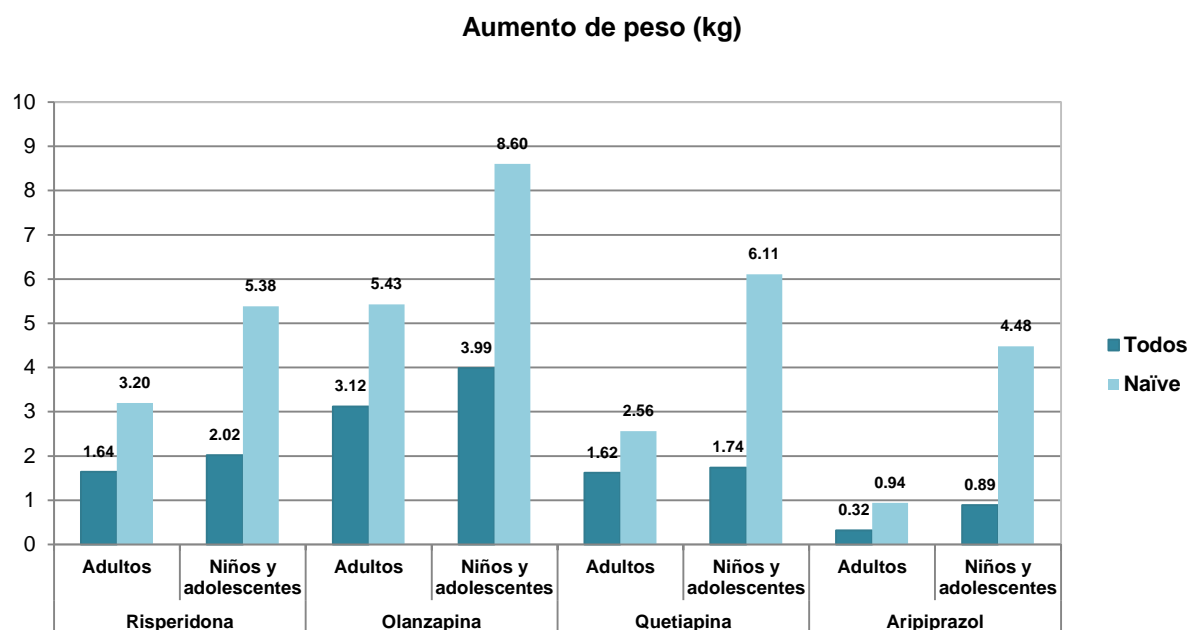


Figura 19. Incremento de peso asociado al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en pacientes pediátricos y adultos *naïve* y no *naïve*

*Para adultos, datos basados en Bak et al., 2014 (estudios de 6 a 16 semanas). Para niños, los datos relativos a todos los pacientes se basan en Cohen et al., 2012 (≤ 12 semanas), datos en pacientes *naïve* basados en Correll et al., 2009 (12 semanas). En Correll et al., los valores son muy similares a los detectados en Arango et al., 2014²⁴¹ a 3 meses (risperidona: 5.20 kg, olanzapina: 8.64 kg, quetiapina: 5.73 kg).*

Dosis acumulada

La evidencia disponible sugiere que podría existir variabilidad entre los diferentes ASG en el efecto de la dosis acumulada sobre los efectos secundarios de tipo metabólico y los resultados han sido contradictorios para la mayoría de los fármacos. Parece existir una asociación dosis-respuesta entre los niveles plasmáticos de la olanzapina y clozapina y el riesgo de desarrollar efectos secundarios de tipo metabólico, mientras que la asociación con la dosis administrada

parece menos clara.²⁹¹⁻²⁹³ Los datos para la risperidona son todavía inconsistentes, aunque algunos estudios sugieren una posible asociación entre sus niveles plasmáticos y el aumento de peso y desarrollo de alteraciones en parámetros lipídicos. La evidencia para apoyar la existencia de una relación dosis-respuesta para otros ASG es todavía insuficiente.²⁹¹

En niños y adolescentes el patrón es similar, con resultados variables en función del estudio, el fármaco analizado y las características de los participantes. En el estudio SATIETY no se detectó una asociación entre la dosis acumulada y los cambios antropométricos en pacientes tratados con olanzapina, quetiapina o aripiprazol. En los pacientes tratados con risperidona se detectó una asociación significativa entre dosis mayores de 1.5 mg/día y mayores cambios en peso, perímetro abdominal, masa grasa y z -IMC. En los pacientes tratados con dosis de olanzapina mayores de 10 mg/día se detectaron mayores alteraciones en parámetros del metabolismo de la glucosa, parámetros lipídicos e indicadores de resistencia a la insulina.²³⁷ Estudios adicionales realizados en niños y adolescentes tratados con risperidona han arrojado resultados inconsistentes,^{247,294,295} aunque parecen apoyar la existencia de una asociación dosis-respuesta para el aumento de peso.^{240,296,297} En el caso del aripiprazol la información disponible no permite aclarar si existe una relación dosis-respuesta para los incrementos de peso.^{237,298,299} La información acerca del efecto de la dosis sobre los cambios metabólicos asociados al tratamiento con quetiapina también parece de momento insuficiente.

Sexo

El sexo también podría ejercer un efecto significativo sobre el riesgo de desarrollar efectos secundario de tipo metabólico asociados al tratamiento con ASG. Los resultados en este sentido son contradictorios tanto en adultos como en niños y adolescentes, con algunos estudios que reportan un riesgo incrementado en mujeres,^{205,259,300-302} mientras que otros (en su mayoría realizados en pacientes con primeros episodios psicóticos o esquizofrenia)

reportan mayor riesgo en varones,^{41,177,204,207,274,303} y otros no detectan un efecto significativo de esta variable.^{247,258,304} Es posible que el efecto del sexo varíe en función del parámetro estudiado. La mayoría de estos estudios no evalúan la posible interacción entre el sexo y otras variables potencialmente relevantes como la edad o el estado de desarrollo, el fármaco empleado y el diagnóstico.

Diagnóstico

Existen pocos estudios que hayan incluido muestras de niños y adolescentes con diversos diagnósticos y explorado el efecto de esta variable sobre los cambios en el peso y alteraciones metabólicas. En un estudio realizado en pacientes de entre 9 y 21 años hospitalizados no se detectó un efecto significativo de tener diagnóstico de esquizofrenia sobre el riesgo de sufrir este tipo de efectos secundarios.³⁰⁵ Sin embargo, la presencia de alteraciones metabólicas en pacientes adultos con psicosis incluso antes de iniciar el tratamiento psicótico,²²²⁻²²⁵ sugieren que podría existir un efecto diferencial de los ASG sobre las alteraciones metabólicas en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis.

Aunque un estudio en el que se compararon niños y adolescentes con trastorno bipolar con otro tipo de psicosis y otros diagnósticos no detectó diferencias significativas en el aumento de peso, sus resultados sugieren que los niños y adolescentes que reciben tratamiento con antipsicóticos por un diagnóstico de trastorno bipolar podrían sufrir mayores alteraciones metabólicas cuando reciben ASG que otros grupos de pacientes.³⁰⁶ Esto podría deberse al frecuente uso concomitante de otros fármacos asociados con aumento de peso como estabilizadores del ánimo, pero también podría indicar una sensibilidad diferencial. Este hallazgo es similar al de un estudio reciente en más de 300 pacientes con primeros episodios psicóticos en pacientes con edades comprendidas entre los 7 y 35 años basado en la cohorte PEPS. Los pacientes con psicosis afectivas presentaron un riesgo significativamente mayor

que los pacientes con psicosis no afectivas de presentar síndrome metabólico en el seguimiento a dos años, aunque no se detectaron diferencias significativas en el aumento de peso.²⁷⁴

Parece que los pacientes con trastornos del espectro autista o discapacidad intelectual también podrían presentar mayor riesgo de sufrir incremento de peso cuando reciben tratamiento con ASG.^{180,278} Sin embargo, se ha sugerido que este efecto podría también deberse en parte a que con frecuencia estas poblaciones tienen menor exposición previa a antipsicóticos que las poblaciones de niños y adolescentes con esquizofrenia o trastorno bipolar en las que se han realizado los ensayos clínicos que han evaluado ASG en población pediátrica en los que se basa una proporción importante de los datos de seguridad disponibles para estos fármacos en esta población.

Índice de masa corporal basal

La mayoría de los estudios que han analizado el efecto de esta variable sobre los cambios en el peso durante el seguimiento detectan un efecto significativo, sobre todo en pacientes *naïve*. La mayor parte de los estudios realizados en niños y adolescentes detectan que los pacientes con menor IMC antes del tratamiento o en la visita basal presentan mayores aumentos de peso durante el seguimiento.^{240,303,307,308} Aunque este efecto puede ser consecuencia de una regresión a la media,³⁰⁹ no puede descartarse la presencia de mayor riesgo en niños y adolescentes con menor peso al inicio del tratamiento. Otros estudios no detectan un efecto significativo de esta variable,²⁴⁷ o han reportado el hallazgo contrario, con mayor riesgo de presentar incrementos de peso significativos en pacientes que presentan sobrepeso en la visita basal.²⁴² En un estudio realizado en adultos sobre los cambios en el peso a largo plazo en pacientes tratados con clozapina, risperidona u olanzapina con un seguimiento medio de más de 7 años se detectó que los pacientes con mayor IMC antes del inicio del tratamiento

presentaban mayores incrementos absolutos de peso durante el seguimiento, pero que los pacientes con menor IMC en la visita basal presentaban mayor velocidad de aumento de peso durante los primeros meses de tratamiento.²⁰⁵ Un estudio más reciente realizado en niños y adolescentes tratados con risperidona reporta que el efecto del IMC basal sobre los cambios en el peso podría atenuarse con el paso del tiempo.²⁹⁶

Polifarmacia

En adultos, los pacientes que reciben polifarmacia con antipsicóticos presentan mayores tasas de síndrome metabólico y resistencia a la insulina, aunque esta asociación podría deberse a la intervención de otros factores de riesgo demográficos y clínicos.^{310,311} En niños y adolescentes tratados con antipsicóticos, la polifarmacia con otros fármacos psicotrópicos podría constituir un factor de riesgo para presentar sobrepeso u obesidad.^{302,312} El uso de polifarmacia en niños tratados con ASG también podría asociarse a un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes.³¹³ Sin embargo, otros estudios no encuentran una asociación significativa entre el uso de tratamientos psicotrópicos concomitantes y el riesgo de presentar efectos secundarios de tipo metabólico.^{247,294} El impacto de la polifarmacia en niños y adolescentes podría ser especialmente relevante cuando las combinaciones incluyen otros antipsicóticos u otros fármacos con potencial de incremento de peso y/o alteraciones metabólicas como los estabilizadores del ánimo.^{57,302} El tratamiento concomitante con estimulantes, por el contrario, puede asociarse a un riesgo disminuido de aumento de peso, aunque los resultados en este sentido también parecen inconsistentes.^{296,314}

Limitaciones de estudios previos y aspectos pendientes en este campo

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento presentan las siguientes limitaciones:

1) Falta de control apropiado por el aumento de peso esperable por el desarrollo y uso de criterios no adaptados en función del grupo de edad para la definición de las complicaciones metabólicas. En la infancia y adolescencia existen cambios en el peso y talla atribuibles al desarrollo normal que conducen a variaciones fisiológicas en el IMC a lo largo del tiempo.

La comparación directa de cambios en IMC o peso entre ambas poblaciones que se realiza en la mayoría de las revisiones y análisis de bases de datos procedentes de estudios diferentes puede conducir a una sobre-estimación del efecto de los ASG sobre los cambios en la composición corporal en el grupo de niños y adolescentes. Solo un estudio utilizó un ajuste por el aumento de peso (y no de IMC) esperable por la edad en el grupo de niños, sin realizar ningún ajuste en el grupo de adultos, mientras que otro analizó el porcentaje de cambio desde la visita basal para los diferentes parámetros^{209,252} El uso de puntuaciones z de IMC ajustadas por sexo e idealmente por edad en ambos grupos permitiría controlar de forma más precisa el posible efecto de los cambios en la composición corporal secundarios al desarrollo evolutivo en los niños y adolescentes sobre las diferencias respecto a adultos y dar respuesta a esta limitación de los estudios previos.

2) Excepto en un estudio retrospectivo,²⁵² los estudios, revisiones y análisis de bases de datos que han comparado pacientes pediátricos y adultos no han incluido muestras homogéneas en cuanto a la exposición previa a antipsicóticos y no controlan sus análisis por esta potencial variable de confusión. Teniendo en cuenta que el tiempo de exposición previa a antipsicóticos parece un predictor fundamental de los cambios en la composición corporal asociados al tratamiento con ASG,¹⁷⁴ este factor podría haber conducido a una sobre-

estimación de los cambios en niños y adolescentes, que tienen mayor probabilidad de ser *naïve* o presentar una exposición mínima a antipsicóticos en la visita basal, lo que podría traducirse en mayores cambios en la composición corporal al inicio del tratamiento. En este sentido, Roy et al. no detectó diferencias significativas en los aumentos de peso en un estudio retrospectivo en pacientes *naïve*.²⁵²

3) Las comparaciones entre niños y adultos realizadas en revisiones o empleando datos obtenidos en estudios diferentes se basan en estudios con metodologías diferentes realizados en poblaciones de pacientes pediátricos y adultos que pueden presentar diferencias significativas en otras variables (además de la exposición previa a antipsicóticos) como la carga genética y variables socioculturales. Además, las muestras de pacientes de ambos grupos de edad pueden mostrar diferencias en variables clínicas durante el seguimiento o en la metodología empleada para registrar la información, por lo que es difícil poder controlar el efecto de estas variables en las revisiones u otras comparaciones de datos obtenidos en estudios diferentes. La inclusión de una muestra más homogénea reclutada en centros hospitalarios de características similares y el control por potenciales variables de confusión recogidas de forma homogénea en todos los participantes (ej. medicación psicotrópica concomitante, uso de tóxicos durante el seguimiento) puede permitir superar esta limitación.

4) El único estudio que ha evaluado de forma específica las diferencias entre grupos de edad en los efectos secundarios de tipo metabólico en pacientes *naïve* lo hizo con un diseño retrospectivo (revisión de historias clínicas) en una muestra pequeña, lo que no permitió analizar las posibles diferencias en función del antipsicótico empleado. El uso de un diseño prospectivo en un estudio que busca específicamente evaluar los efectos de la edad sobre este tipo de efectos secundarios proporciona ventajas adicionales frente al estudio previo. Además, la inclusión de un mayor tamaño muestral puede permitir explorar el posible efecto

diferencial de la edad sobre el riesgo de desarrollar efectos secundarios de tipo metabólico en función del antipsicótico empleado.

5) La información sobre el efecto de la edad sobre los cambios en otras variables metabólicas además del peso hasta el momento es insuficiente y los hallazgos han sido inconsistentes, probablemente como consecuencia del empleo de diferentes metodologías y seguimientos variables en función del estudio.

6) Los estudios previos que han evaluado el efecto de la edad no comparan los cambios en los parámetros de composición corporal y metabólicos con un grupo de controles. El uso de un grupo control puede proporcionar una fuente de control adicional en este tipo de estudios, al permitir evaluar los cambios detectables en niños, adolescentes y adultos procedentes de la población general durante un seguimiento de la misma duración.

7) Los estudios que han tratado de identificar posibles predictores del desarrollo de efectos secundarios de tipo metabólico en niños y en adolescentes en general han arrojado resultados inconsistentes y se han centrado principalmente en el efecto sobre el peso. El análisis de los posibles factores implicados en los cambios en los parámetros de composición corporal y otras variables de riesgo metabólico en una muestra amplia de niños y adolescentes puede permitir la identificación de predictores con utilidad clínica. Su comparación con los resultados en la muestra de pacientes adultos puede permitir poner en contexto los hallazgos y analizar el potencial efecto diferencial de algunos predictores en función de la edad.

Justificación e hipótesis

Justificación

A lo largo de los últimos años se ha producido un importante incremento en la prescripción de antipsicóticos en niños y adolescentes. Una gran mayoría de estas prescripciones se dan fuera de indicación. Además, se ha producido un aumento del tiempo de exposición a antipsicóticos. Existe evidencia creciente de que los antipsicóticos de segunda generación se asocian con efectos secundarios de tipo metabólico (aumento de peso clínicamente significativo, alteraciones en parámetros metabólicos) tanto en población infanto-juvenil como en población adulta. A pesar de que la mayor parte de los autores y la práctica clínica sugieren que los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de sufrir efectos secundarios de tipo metabólico, esta información se basa en su mayoría en análisis *post-hoc* en los que se comparan datos procedentes de estudios diferentes, en los que por lo general no se tiene en cuenta el aumento de peso debido al desarrollo normal en los participantes pediátricos ni la exposición previa a tratamientos psicotrópicos en ambos grupos. Solo un estudio retrospectivo ha comparado este tipo de efectos secundarios en pacientes *naïve*, en una muestra pequeña, en el que no detectaron diferencias significativas en el aumento de peso entre ambos grupos de edad. Hasta el momento, ningún estudio prospectivo ha comparado el riesgo de sufrir efectos secundarios de tipo metabólico asociado al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en población pediátrica y adulta con mínima exposición previa a antipsicóticos.

Resulta clave obtener información relacionada en una muestra representativa de la práctica habitual para comprobar si los pacientes pediátricos tienen mayor riesgo que los pacientes adultos de sufrir este tipo de efectos adversos, sobre todo teniendo en cuenta el impacto del sobrepeso y los trastornos metabólicos durante la infancia y la adolescencia sobre el riesgo metabólico y cardiovascular en la edad adulta y las repercusiones psicosociales del sobrepeso y obesidad en los niños y adolescentes. Por otro lado, teniendo en cuenta que los antipsicóticos de segunda generación son una estrategia terapéutica eficaz para el tratamiento de numerosos trastornos psiquiátricos y que existe cierta variabilidad interindividual en el riesgo de sufrir efectos secundarios de tipo metabólico ante el mismo fármaco, la identificación de predictores de trayectorias individualizadas de cambios en el peso y complicaciones metabólicas puede resultar clave tanto en población infanto-juvenil como adulta para poder llevar a cabo una elección más personalizada del tratamiento. La información obtenida en este trabajo puede apoyar la toma de decisiones clínicas y mejorar el manejo de los niños y adolescentes con trastornos mentales.

Hipótesis de trabajo

1. El tratamiento con antipsicóticos de segunda generación durante 24 semanas estará asociado con incrementos de peso y cambios en parámetros metabólicos relacionados con el metabolismo de la glucosa y los lípidos en pacientes pediátricos y adultos con mínima exposición previa a antipsicóticos. Estos cambios serán significativamente diferentes de los detectados en controles pediátricos y adultos sin patología psiquiátrica pareados por edad y sexo.
2. Existirá un perfil diferencial de efectos secundarios según el antipsicótico, con mayor incremento de peso en el grupo de pacientes tratados con olanzapina en ambos grupos de edad.
3. El tratamiento con antipsicóticos de segunda generación durante 24 semanas se asociará con mayor incremento de peso y mayor riesgo de desarrollar incrementos de peso clínicamente significativos en el grupo de pacientes pediátricos que en el de adultos. Las diferencias entre ambos grupos de edad serán moduladas por el antipsicótico. Los pacientes pediátricos presentarán mayores alteraciones en los parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa que los adultos, mientras que los pacientes adultos presentarán mayores alteraciones en los parámetros lipídicos que los pacientes pediátricos.

4. El efecto de los cambios en la composición corporal sobre el desarrollo de algunas complicaciones metabólicas será mayor en el grupo de niños y adolescentes que en el grupo de adultos.

5. Algunas variables demográficas y clínicas (sexo, diagnóstico de psicosis, dosis acumulada de antipsicótico, tratamiento psicotrópico concomitante, uso de tóxicos) modularán las trayectorias individuales de cambio en los parámetros antropométricos y metabólicos y el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas durante el seguimiento en ambos grupos de edad.

Objetivos

1. Analizar los cambios longitudinales en variables antropométricas, metabólicas, hormonales y cardiovasculares y en la prevalencia de complicaciones metabólicas (ej. sobrepeso, obesidad, obesidad abdominal, hiperglucemia, diabetes, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, dislipemia, hipertensión arterial y síndrome metabólico) durante las primeras 24 semanas de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en una muestra de pacientes pediátricos y adultos con mínima exposición previa a antipsicóticos.
2. Comparar las trayectorias de cambios longitudinales en variables antropométricas, metabólicas, hormonales y cardiovasculares y la incidencia de complicaciones metabólicas en ambos grupos de pacientes con una muestra de controles sin patología psiquiátrica pareados por edad y sexo.
3. Comparar las trayectorias de cambios longitudinales en variables antropométricas, metabólicas, hormonales y cardiovasculares y la incidencia de complicaciones metabólicas entre los tres antipsicóticos principales (risperidona, olanzapina, quetiapina) en ambos grupos de edad, controlando por posibles variables de confusión.

4. Comparar las trayectorias de longitudinales en variables antropométricas, metabólicas, hormonales y cardiovasculares y la incidencia de complicaciones metabólicas entre el grupo de pacientes pediátricos y el grupo de pacientes adultos, controlando por posibles variables de confusión.
5. Analizar el efecto de la edad como variable continua sobre los cambios longitudinales en variables antropométricas, metabólicas, hormonales y cardiovasculares y la incidencia de complicaciones metabólicas.
6. Analizar el efecto de los cambios en el peso y perímetro abdominal sobre los cambios en variables metabólicas, hormonales y cardiovasculares y sobre el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas durante el seguimiento en ambos grupos de edad.
7. Identificar posibles predictores demográficos y clínicos de las trayectorias individuales de cambio de las variables antropométricas, metabólicas, hormonales y cardiovasculares y del riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas durante las primeras 24 semanas de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en pacientes pediátricos y adultos.

Material y Métodos

Este trabajo se basa en dos cohortes prospectivas naturalísticas que tienen como objetivo evaluar el perfil de efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación empleando una metodología similar.^{241,315} Estas cohortes recibieron financiación competitiva procedente del Instituto de Salud Carlos III (PI04/0455, PI 06/1165, PI07/0815, PI 07/0163, y PI 07/0452), NARSAD (*Independent Investigator Grant*), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Fundación Mutua Madrileña y Asociación Madrileña de Salud Mental.

Participantes

Entre enero de 2007 y diciembre de 2010 se reclutaron pacientes pediátricos y adultos en los dispositivos clínicos (servicios de hospitalización y consultas externas) pertenecientes a siete hospitales universitarios españoles pertenecientes a CIBERSAM (Cohorte 1). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) prescripción de un antipsicótico de segunda generación por cualquier diagnóstico en eje I o eje II del DSM-IV-TR en monoterapia, 2) sin exposición previa a antipsicóticos (*naïve*) o con exposición previa a antipsicóticos menor o igual a 10 días (*cuasi-naïve*), 3) capacidad para proporcionar consentimiento informado por parte del participante o su padre/representante legal en el caso de pacientes menores de edad. El único criterio de exclusión para la muestra de pacientes fue la presencia de enfermedad médica grave inestable. Inicialmente se reclutaron pacientes a los que se prescribió olanzapina,

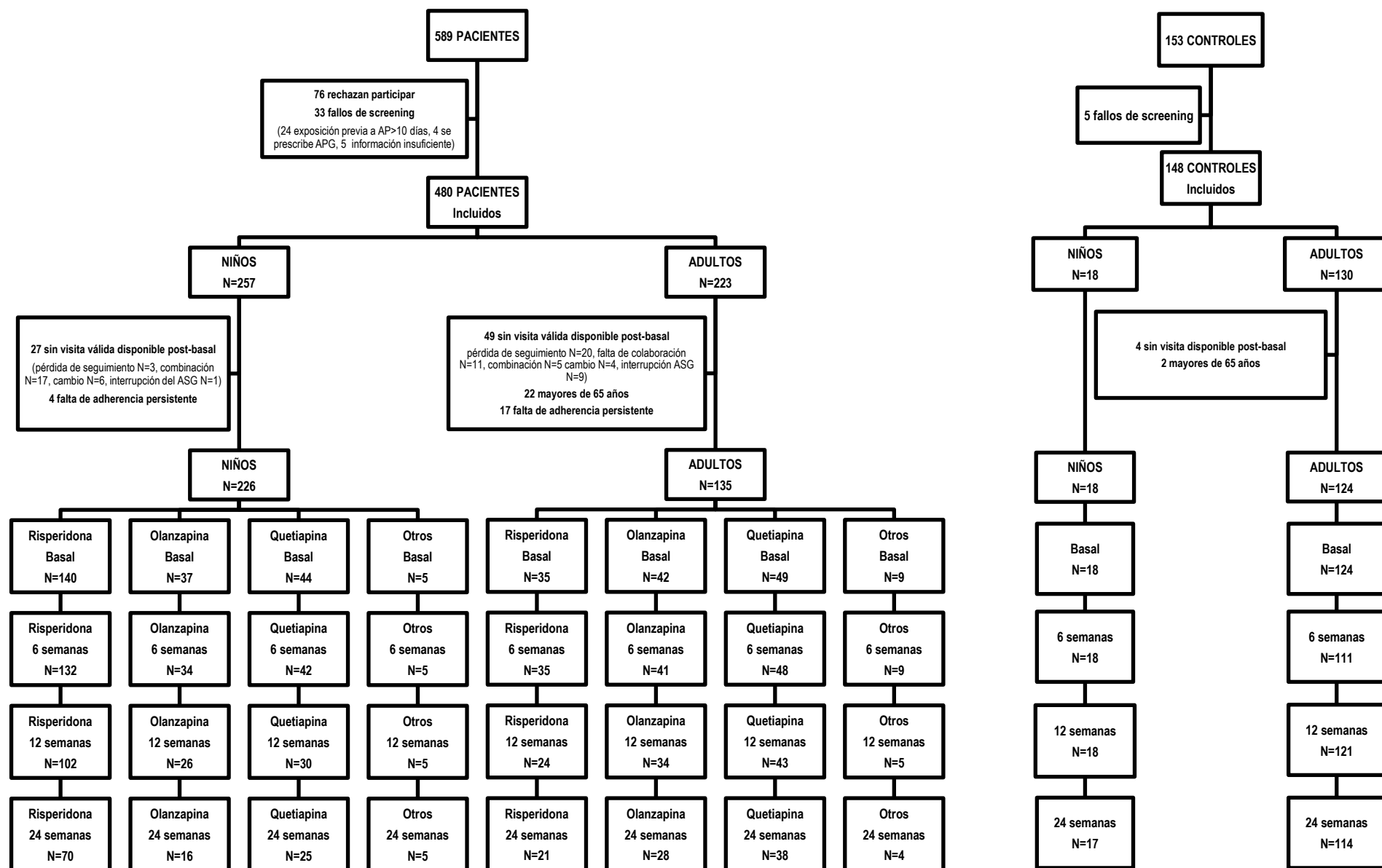
risperidona y quetiapina. Posteriormente se ampliaron los criterios para incluir pacientes tratados con cualquier ASG. Se permitió el tratamiento con otras medicaciones psicotrópicas (antidepresivos, estabilizadores del ánimo, estimulantes, anticolinérgicos y ansiolíticos-hipnóticos).³¹⁵ Se incluyó además una submuestra de pacientes pediátricos procedentes de una cohorte previa de niños y adolescentes tratados con antipsicóticos de segunda generación reclutada en los dispositivos de hospitalización y consultas externas de los principales servicios de psiquiatría infanto-juvenil a nivel nacional (dos en Madrid: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario Niño Jesús y dos en Barcelona: Hospital Clínic y Hospital Sant Joan de Déu) entre mayo de 2005 y febrero de 2009 que cumplió los mismos criterios de inclusión y exclusión (Cohorte 2; n=172).²⁴¹

Se reclutó además una cohorte de controles sanos pareados por edad y sexo en las áreas de referencia de los hospitales participantes. Los criterios de inclusión para controles fueron 1) ausencia de cualquier diagnóstico psiquiátrico según criterios DSM-IV-TR y 2) capacidad para proporcionar consentimiento informado por parte del participante o su padre/representante legal en el caso de participantes menores de edad. Los criterios de exclusión de los controles fueron 1) presencia de enfermedad médica grave inestable y 2) tratamiento actual o previo con medicación antipsicótica. Se compensó a los controles por el tiempo dedicado al estudio.

Se identificaron 589 pacientes y 153 controles. 76 pacientes rechazaron participar y 33 fueron fallos de *screening* por exposición previa a antipsicóticos mayor de 10 días (n=24), prescripción de antipsicóticos de primera generación (n=4) o insuficiente información sobre el tratamiento psicotrópico previo (n=5). 5 controles no fueron incluidos por la presencia de diagnóstico psiquiátrico. 480 pacientes (257 pacientes pediátricos y 223 pacientes adultos) y 148 controles (18 controles pediátricos y 130 adultos) fueron finalmente incluidos en el

estudio. Para los objetivos de este estudio, seleccionamos participantes que tuvieran al menos una visita tras la visita basal válida (con el mismo antipsicótico en monoterapia que en la visita basal) y de edad ≤ 65 años. El criterio de edad fue empleado debido a las diferencias esperables en el metabolismo, las posibles interacciones en pacientes ancianos y el insuficiente número de controles por encima de esa edad. Además, se excluyeron aquellos pacientes en los que se constató mala adherencia terapéutica (valores no detectables de antipsicótico medido por cromatografía líquida de alta eficacia (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC)) en todas las visitas. Se incluyeron finalmente 226 pacientes pediátricos y 135 pacientes adultos y 18 controles pediátricos y 124 controles adultos. De ellos, finalizaron el seguimiento a seis meses 116 pacientes pediátricos y 91 pacientes adultos y 17 controles pediátricos y 114 controles adultos (ver [Figura 20](#)).

Figura 20. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio



AP: antipsicótico, APG: antipsicótico de primera generación, ASG: antipsicótico de segunda generación. Información insuficiente se refiere a la información sobre el tratamiento psicotrópico previo.

Diseño

Todos los participantes fueron evaluados en cuatro visitas (basal, 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas). En el caso de la Cohorte 2, la primera visita post-basal fue a las 4 semanas pero para los efectos de este trabajo se equiparó a la visita de 6 semanas en los análisis en los que se analiza el tiempo como variable categórica. En la visita basal se recogieron datos demográficos, diagnósticos, clínicos, farmacológicos (tratamiento psicofarmacológico y somático actual y previo), se realizaron evaluaciones antropométricas y electrocardiograma y se obtuvieron muestras de sangre en ayunas en el dispositivo en el que habían sido reclutados. Las visitas de seguimiento se realizaron de forma ambulatoria. Se recogió información sobre el tratamiento recibido, la evolución clínica y los efectos secundarios experimentados desde la visita anterior. Se repitieron las medidas antropométricas, electrocardiograma y analíticas de sangre en ayunas en cada una de las visitas de seguimiento. En el caso de la Cohorte 2, no se realizó analítica de sangre en la segunda visita. Para cada participante se cumplimentó una hoja de finalización en la última visita completada, en la que se registró la fecha de la última visita y el motivo de abandono en caso de ser necesario.^{45,315}

Medidas antropométricas y cardiovasculares

El peso y la talla fueron evaluados en cada visita con la misma báscula de escala romana. Se controló que los participantes se encontraran vestidos de forma similar en cada una de las visitas. Con estos datos, se calculó el índice de masa corporal (IMC): $\text{peso (kg)} / \text{altura}^2 (\text{m}^2)$. El perímetro abdominal se midió en todos los centros de acuerdo con el protocolo recomendado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Para ello se empleó una

cinta métrica flexible milimetrada, con el sujeto en bipedestación, sin ropa y relajado, que se colocó por encima de las crestas ilíacas. Teniendo en cuenta que el IMC y el perímetro abdominal varían en función del sexo y de la edad, los valores de IMC y perímetro abdominal crudos fueron transformados en puntuaciones z (z -scores). En el caso de los niños se calcularon puntuaciones z de IMC (z -IMC) y de perímetro abdominal ajustadas por edad y sexo, utilizando datos normativos de la población general española.³¹⁶⁻³¹⁸ En el caso de los adultos, se emplearon los valores de IMC y de perímetro abdominal del grupo de controles en cada visita para calcular puntuaciones z ajustadas por sexo. Se estableció un incremento en las puntuaciones z de IMC por encima de 0.5 como clínicamente significativo, en la línea de estudios previos.²⁸⁵ Se ha establecido que este grado de aumento de peso ajustado por edad y sexo se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar síndrome metabólico del 55% en población infanto-juvenil, por lo que puede considerarse clínicamente relevante.³¹⁹

En cada visita se realizó un electrocardiograma y se midió la tensión arterial y frecuencia cardíaca. Existen detalles adicionales sobre los métodos empleados para la obtención de medidas antropométricas y cardiovasculares en publicaciones previas.^{45,315}

Parámetros metabólicos y hormonales

El personal de enfermería de cada centro extrajo muestras de sangre venosa en tubos con EDTA y de suero por la mañana (entre 8:00 y 10:00) en ayunas. Una de las muestras de sangre fue enviada al laboratorio de cada centro, donde se realizaron las determinaciones bioquímicas correspondientes: glucosa, hemoglobina glicosilada A1 (HbA_{1c}), niveles de insulina y perfil lipídico. En todos los centros participantes, las determinaciones de glucemia, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos

fueron realizadas mediante procedimientos enzimáticos con un analizador químico automático. Los niveles de insulina fueron determinados mediante inmunoanálisis por detección de quimioluminiscencia y los de HbA_{1c} con HPLC. Se registraron los valores de referencia de cada centro y se aplicó una corrección y homogeneización de las determinaciones individuales procedentes de cada centro para poder incorporarlas a la base de datos. Se calculó el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR empleando la siguiente fórmula: glucemia (mg/dl) x insulina (μU/ml)/405.¹⁸⁸ El resto de tubos de sangre venosa fueron centrifugados para obtener muestras de suero y almacenados a -20°C hasta su traslado al Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, donde se centralizaron las determinaciones de leptina y adiponectina empleando ELISA (por duplicado) y el análisis de la concentración de antipsicóticos para evaluar la adherencia al tratamiento empleando HPLC. La concentración de antipsicóticos y los niveles de leptina y adiponectina de los pacientes de la Cohorte 2 reclutados en el Hospital Clínic fueron analizados en dicho centro.^{45,315}

Complicaciones metabólicas

Se calculó la prevalencia e incidencia de diferentes complicaciones metabólicas (sobrepeso, obesidad, obesidad abdominal, hiperglucemia, diabetes, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, dislipemia, hipertensión arterial y síndrome metabólico) en cada visita usando definiciones adaptadas para cada grupo de edad (ver [Tabla 6](#)). En el caso de los niños y adolescentes, siguiendo las indicaciones de la *International Task Force for High Blood Pressure*³²⁰ se emplearon percentiles basados en datos procedentes de la población española para definir la hipertensión arterial.³²¹ En el grupo de niños y adolescentes se calculó además una variable categórica de riesgo (“en riesgo para la

salud” (*At Risk for Adverse Health Outcome*)) basada en la presencia de obesidad ($z\text{-IMC} \geq$ percentil 95 para su edad y sexo) o en la presencia de sobrepeso ($z\text{-IMC} \geq$ percentil 85 para su edad y sexo) junto a la presencia de al menos una complicación relacionada con el aumento de peso (ej. hiperglucemia, hipertensión o dislipemia), puesto que se ha identificado que este grupo de niños y adolescentes tienen riesgo incrementado de presentar complicaciones metabólicas y requieren una monitorización más estrecha.²⁸⁵

Tabla 6: Criterios empleados para calcular variables categóricas indicativas de complicaciones metabólicas en población pediátrica y adulta

	Población adulta	Población pediátrica
Incremento de peso clínicamente significativo	Aumento ≥ 0.5 en puntuaciones Z de IMC ²⁸⁵	
Sobrepeso^a	IMC ≥ 25 y <30 ³²²	IMC \geq percentil 85 y $<$ percentil 95 ³²³
Obesidad	IMC ≥ 30 ³²²	IMC \geq percentil 95 ³²³
Obesidad abdominal	Perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm en mujeres ^d	Perímetro abdominal \geq percentil 90 ^e
Resistencia a la insulina	HOMA-IR >3.8 ³²⁴	HOMA-IR >3.8 ³²⁵
Hiperglucemia/pre-diabetes³²⁶	Glucosa ≥ 100 mg/dl	
Diabetes^{326,b}	Glucosa ≥ 126 mg/dl	
Hipertrigliceridemia^b	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl ^d	Triglicéridos ≥ 110 mg/dl ^d
HDL bajo^c	HDL colesterol <40 mg/dl en varones o <50 en mujeres ^d	HDL colesterol <40 mg/dl ^d
Hipercolesterolemia^a	LDL colesterol ≥ 130 mg/dl y/o colesterol total ≥ 200 mg/dl ³²⁷	LDL colesterol ≥ 110 mg/dl y/o colesterol total ≥ 170 mg/dl ^{327, f}
Dislipemia^a	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y/o niveles bajos de HDL (empleando los criterios definidos más arriba)	
Hipertensión^{b,d}	Tensión arterial $\geq 130/85$ mmHg ³²⁸	Tensión arterial \geq percentil 90 ³²⁰
Síndrome metabólico^b	≥ 3 de los siguientes: ³²⁹ <ul style="list-style-type: none"> • Perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm en mujeres • Glucosa ≥ 100 mg/dl • Triglicéridos ≥ 150 mg/dl • HDL colesterol < 40 en varones o <50 en mujeres • Tensión arterial $\geq 130/85$ mmHg 	≥ 3 de los siguientes: ^{238, g} <ul style="list-style-type: none"> • IMC \geq percentil 95 o perímetro abdominal \geq percentil 90 • Glucosa ≥ 100 mg/dl • Triglicéridos ≥ 110 mg/dl • HDL colesterol < 40 mg/dl • Tensión arterial \geq percentil 90
“En riesgo para la salud”²⁸⁵	No aplica	IMC \geq percentil 95 ó IMC \geq percentil 85 más al menos una alteración metabólica de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Tensión arterial $>$ percentil 90 • Colesterol total ≥ 200 mg/dl • LDL colesterol > 130 mg/dl • HDL colesterol < 40 mg/dl • Triglicéridos ≥ 150 mg/dl • Glucosa ≥ 110 mg/dl

Abreviaturas: HOMA-IR, Homeostatic Model of Insulin Resistance, IMC, Índice de Masa Corporal. Debido a la naturaleza y diseño de nuestro estudio, no se aplicó el criterio que requiere la confirmación del diagnóstico con mediciones adicionales en las complicaciones que así lo requieren (ej. diabetes, hipertensión). Los valores de todos los parámetros se refieren a valores obtenidos en ayunas. ^aPara los análisis estadísticos, en la categoría sobrepeso incluimos a los pacientes que cumplieron criterios de sobrepeso u obesidad. ^bPara la diabetes, dislipemias e hipertensión y para el cálculo del síndrome metabólico se consideró que el criterio era también positivo para los pacientes en tratamiento farmacológico con hipolipemiantes, antidiabéticos o fármacos hipotensores. ^cPara la categoría hipercolesterolemia en adultos se incluyen pacientes a partir de la categoría

normal-alto según la clasificación ATP-III (Adult Treatment Panel III) del National Cholesterol Education Program (NCEP).³²⁷ ^dEn la categoría hipertensión incluimos pacientes con pre-hipertensión/tensión normal-alta e hipertensión, conforme al criterio que se emplea en la definición de síndrome metabólico. Se considera que los pacientes con pre-hipertensión/ tensión normal-alta se encuentran en situación de alto riesgo, sobre todo en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular o metabólico.³²⁰ ^eBasado en los criterios empleados para definir el síndrome metabólico en cada grupo de edad. ^cPara la categoría hipercolesterolemia en niños y adolescentes se incluyen pacientes a partir de la categoría normal-alto según la clasificación del National Cholesterol Education Program (NCEP). ^gCriterios de Cook modificados para incluir el IMC, siguiendo la recomendación de la Asociación Americana de Pediatría³²³ y las recomendaciones respecto a la diabetes de la Asociación Americana de Diabetes.³²⁶

Tratamiento

En cada una de las visitas se registró de forma pormenorizada la medicación antipsicótica y otros tratamientos psicotrópicos y médicos prescritos al paciente, incluyendo los cambios de dosis y las fechas correspondiente y los cambios de fármaco. La dosis de antipsicóticos acumulada en cada una de las visitas fue transformada en equivalentes de clorpromazina.^{330,331}

La adherencia al tratamiento fue evaluada empleando cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) en la Cohorte 1 y para una submuestra de la Cohorte 2 correspondiente a dos de los centros participantes (Hospital Gregorio Marañón y Hospital Clínic de Barcelona). 131 pacientes adultos y 112 pacientes pediátricos tuvieron datos de HPLC disponibles en la muestra final.

Aspectos éticos y legales

Los estudios que se presentan en este trabajo recibieron aprobación por parte de los Comités Éticos de todos los centros participantes y fueron realizados de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la legislación vigente en nuestro país. Todos los participantes en ambas cohortes o

sus representantes legales proporcionaron consentimiento informado por escrito tras una explicación detallada de las características del estudio (ver [Anexo I](#) para los modelos de consentimiento). Los participantes menores de edad aceptaron participar en el estudio. En el caso de los mayores de 12 años, proporcionaron asentimiento por escrito.

Análisis estadísticos

Se incluyeron en los análisis estadísticos los participantes con al menos una visita válida tras la visita basal. Para cada paciente solo se tuvieron en cuenta para los análisis estadísticos las visitas en las que el paciente continuó tomando el mismo antipsicótico en monoterapia que en la visita basal. La variable principal de este trabajo son los cambios en las puntuaciones z de IMC. Teniendo en cuenta que los niños pueden experimentar aumentos de peso esperables por la edad, el uso de puntuaciones z de IMC permite obtener una medida más comparable entre población adulta y población infanto-juvenil que los cambios brutos en el peso o el IMC. Como variables secundarias se incluyeron los cambios en otros parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares y una serie de variables dicotómicas indicativas de aumento de peso significativo o riesgo metabólico (ver [Tabla 6](#)). Para los análisis *post-hoc* se utilizó una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Los análisis estadísticos se realizaron con la versión 24 de Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).³³² Se estableció un nivel de significación de $p < .05$ con dos colas.

Los tamaños del efecto para variables dependientes continuas se muestran como d de Cohen (se considera que tamaños del efecto de 0.2 serían “pequeños”, 0.5 representa un tamaño del efecto “medio” y 0.8 un tamaño del efecto “grande”), la fuerza de la asociación para variables dependientes dicotómicas se muestra como razones de probabilidad (*odds ratio*) con intervalos

de confianza (IC) al 95%. Excepto que se especifique otra cosa, las variables continuas se muestran como media y desviación típica, las categóricas como N y porcentaje.

Se compararon las variables demográficas, clínicas, antropométricas y metabólicas basales entre los grupos de pacientes y controles, entre pacientes pediátricos y adultos y entre los tres grupos de antipsicóticos principales (risperidona, olanzapina, quetiapina) empleando tests de χ^2 y tests exactos de Fisher para las variables categóricas y test de t de Student y ANOVAs para las variables continuas, en función de las características de las variables estudiadas. Los análisis ajustados por covariables en la visita basal se realizaron empleando ANCOVAs y análisis de regresión logística.

Objetivo 1: Análisis de los cambios longitudinales en variables antropométricas y metabólicas y en la prevalencia de complicaciones metabólicas durante el seguimiento

Cambios longitudinales en variables antropométricas, metabólicas, hormonales y cardiovasculares

Se llevaron a cabo modelos lineales mixtos para evaluar los cambios durante el seguimiento de 24 semanas en las medidas continuas [z-IMC y otras medidas de composición corporal (ej. peso, IMC, perímetro abdominal, puntuaciones z de perímetro abdominal), parámetros metabólicos (glucosa, insulina, HOMA-IR, HbA_{1c}, triglicéridos, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol), hormonas implicadas en la regulación del apetito y la ingesta (leptina y adiponectina) y parámetros cardiovasculares (presión arterial sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca)]. Se empleó una matriz de covarianza de identidad, con efecto aleatorio de la variable sujeto. Se evaluaron los cambios en estas variables dependientes a lo largo del tiempo (considerado como variable categórica) en los pacientes pediátricos y adultos por

separado, analizando el efecto del tiempo en el grupo de todos los pacientes en conjunto y para los tres antipsicóticos principales (risperidona, olanzapina y quetiapina) por separado.

Cambio en la prevalencia de complicaciones metabólicas en cada grupo durante el seguimiento

Se realizaron modelos de ecuaciones de estimación generalizada empleando el comando *GENLIN* en SPSS para analizar el efecto del tiempo sobre la prevalencia de complicaciones metabólicas durante el seguimiento (sobrepeso, obesidad, obesidad abdominal, hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, dislipemia, hipertensión arterial y síndrome metabólico) en cada grupo de interés. Para los análisis estadísticos, la categoría sobrepeso incluyó a todos los pacientes que cumplieron criterios de sobrepeso u obesidad. En el grupo de pacientes pediátricos se analizaron además los cambios longitudinales en la frecuencia de pacientes que cumplían criterios de encontrarse en ‘riesgo para la salud’ (ver [Tabla 6](#)). Para ello, se introdujo la complicación metabólica como variable dependiente y se empleó el subcomando *repeated* que permite tener en cuenta la correlación intra-sujeto, introduciendo el tiempo como variable intra-sujeto.

Objetivos 2, 3 y 4: Diferencias en los cambios longitudinales en z-IMC y otras variables antropométricas, metabólicas, hormonales y cardiovasculares y en la incidencia de complicaciones metabólicas entre pacientes y controles, en función del antipsicótico y por grupo de edad

Diferencias en los cambios longitudinales en variables antropométricas, metabólicas y cardiovasculares respecto a controles, en función del antipsicótico y por grupo de edad

Se compararon los incrementos en z -IMC y en el resto de variables continuas (calculados como valor en cada visita – valor basal) entre pacientes y controles, por antipsicótico en cada grupo de edad y entre pacientes adultos y pediátricos (en toda la muestra y para cada uno de los antipsicóticos) empleando modelos lineales mixtos con una matriz de covarianza de identidad, con efecto aleatorio de la variable sujeto. Los estadísticos de resumen para los análisis de modelos mixtos se proporcionan como medias de mínimos cuadrados ajustadas y sus intervalos de confianza al 95%. Se calcularon los tamaños del efecto como d de Cohen, empleando las medias marginales estimadas y los errores estándar obtenidos en los modelos ajustados.

En cada uno de los modelos se evaluó el efecto principal del tiempo y del grupo [paciente *vs* control, por antipsicótico (risperidona, olanzapina o quetiapina) o paciente pediátrico *vs* adulto] y de la interacción tiempo*grupo. Todos los modelos fueron ajustados por el valor basal del parámetro estudiado, la dosis acumulada de antipsicótico en cada visita (transformada en equivalentes de clorpromazina) y el sexo. Teniendo en cuenta que los valores basales de los parámetros metabólicos (ej. triglicéridos) varían en función de la edad en la población general, lo que podría afectar los resultados de los modelos ajustados por la posible colinealidad con la variable grupo de edad, los análisis de los parámetros metabólicos fueron ajustados por la puntuación z basal para cada parámetro ajustada por sexo dentro del grupo de edad correspondiente. Esta es una medida más precisa de cómo se desvía un individuo respecto a su grupo de referencia que el valor absoluto. Además, se introdujeron como posibles factores de confusión las variables clínicas que se asociaron de forma significativa con las diferentes variables dependientes en los análisis bivariantes ($p < .05$) (tratamiento concomitante durante el seguimiento [litio, convulsivantes, antidepresivos, ansiolíticos, anticolinérgicos, estimulantes], uso de tóxicos en el último mes durante el seguimiento [tabaco, alcohol, cannabis, cocaína, opiáceos, anfetaminas, otras], diagnóstico (psicosis sí/no), comorbilidad psiquiátrica (sí/no),

exposición previa a antipsicóticos en la visita basal [naive/cuasi-naïve, días de exposición en la visita basal]). En los análisis realizados en el grupo de pacientes adultos y pediátricos por separado, se incluyó además la edad como posible factor de confusión.

Los análisis comparando los cambios en z -IMC entre los dos grupos de edad fueron repetidos en 1) la muestra con buena adherencia (análisis de sensibilidad), 2) utilizando una categorización diferente de la edad en tres (0-15 años, 16-35 años y 36-65 años) y cuatro grupos (0-15 años, 16-25 años, 26-45 años, 46-65 años) para confirmar la robustez de los hallazgos.

Comparación de la incidencia de complicaciones metabólicas entre grupos durante el seguimiento

Para comparar el riesgo de desarrollar incrementos de peso clínicamente significativos y complicaciones metabólicas durante el seguimiento entre grupos se emplearon modelos de ecuaciones de estimación generalizada. Se incluyeron únicamente los participantes que no presentaban la complicación metabólica en la visita basal para poder calcular la incidencia en cada grupo. Se introdujo la complicación metabólica como variable dependiente, el grupo (paciente vs. control, grupo de antipsicótico o grupo de edad), el tiempo, la interacción entre grupo*tiempo, sexo, dosis acumulada, el valor basal del parámetro que define la complicación metabólica y las covariables asociadas de forma significativa en los análisis bivariantes ($p < .05$). En el caso de la obesidad, se incluyó en el modelo la presencia de sobrepeso en la visita basal. En los análisis comparando pacientes y controles o antipsicóticos en cada grupo de edad por separado se incluyó además la edad como covariable. En los casos en los que no fue posible llevar a cabo los análisis incluyendo la interacción entre grupo y tiempo debido a la baja incidencia de la complicación en uno de los grupos de comparación, se repitieron los análisis analizando únicamente el efecto principal del grupo. Teniendo en cuenta la baja

incidencia de la mayoría de las complicaciones, no se empleó el subcomando *repeated* en estos análisis. Se calcularon las razones de probabilidad (OR) para los predictores de interés en función de las estimaciones transformadas de las diferencias estimadas proporcionadas por el modelo.

Objetivo 5: Análisis del efecto de la edad como variable lineal sobre los cambios en z-IMC y otros cambios metabólicos

Para explorar el efecto de la edad como variable continua, se repitieron los mismos análisis (modelos mixtos y ecuaciones de estimación generalizada) introduciendo la variable edad (en lugar de la variable grupo de edad) como variable independiente y su interacción con el tiempo. Además, se exploró si la relación entre la edad y el incremento de z-IMC en cada visita podía mantener una relación lineal, cuadrática o cúbica en el grupo de todos los pacientes y para cada uno de los tres antipsicóticos, analizando el ajuste de la curva de los modelos que incluyen el término lineal, cuadrático o cúbico. Para ello se exploró la relación entre la edad con los residuos estandarizados del incremento de z-IMC en cada una de las visitas de seguimiento (ajustados por posibles variables de confusión: sexo, dosis acumulada y variables asociadas significativamente con los cambios en z-IMC en los análisis bivariantes).

Objetivo 6: Análisis de la asociación entre los cambios longitudinales en el peso y perímetro abdominal y cambios en variables metabólicas

Para explorar el efecto de los cambios en z-IMC y puntuaciones z de perímetro abdominal sobre los cambios longitudinales en las variables metabólicas, hormonales y cardiovasculares y las complicaciones metabólicas en cada grupo de edad por separado, se repitieron los mismos análisis (modelos mixtos y ecuaciones de estimación generalizada) introduciendo la variable

incremento de z -IMC o de puntuaciones z de perímetro abdominal como variable independiente, junto a las posibles variables de confusión: sexo, dosis acumulada, edad y variables asociadas significativamente con los cambios en el parámetro o complicación metabólica analizada en el modelo en los análisis bivariantes. Para las variables continuas, la variabilidad explicada por el modelo ajustado sobre la intersección (incremento en la visita de 24 semanas en nuestro caso) se calculó empleando la siguiente fórmula: (varianza de las intersecciones del modelo vacío (NE (1, 1)) – varianza de las intersecciones del modelo ajustado (NE(1, 1))/ varianza de las intersecciones del modelo vacío (NE (1, 1)).³³³ Se estimó la variabilidad explicada por los cambios longitudinales en z -IMC y en puntuaciones z de perímetro abdominal sobre la variable dependiente calculando la diferencia entre la variabilidad explicada por el modelo que incluye los cambios longitudinales en z -IMC o en puntuaciones z de perímetro abdominal respecto al modelo ajustado que incluye las mismas covariables pero no incluye dichos incrementos.

Objetivo 7: Identificación de posibles predictores de trayectorias de cambio en variables antropométricas, metabólicas, hormonales y cardiovasculares y de desarrollo de complicaciones metabólicas en niños y adolescentes y adultos

Para analizar los posibles predictores de los cambios longitudinales en z -IMC y el resto de variables continuas, se realizaron modelos lineales mixtos de crecimiento, incluyendo el cambio en las diferentes variables continuas durante el seguimiento como variable dependiente, el tiempo como variable continua y aleatoria y el identificador del sujeto como variable aleatoria. Se realizaron los modelos predictivos para cada variable dependiente en cada grupo de edad por separado. Se introdujeron en los modelos la edad, el sexo, el diagnóstico de psicosis y el antipsicótico, la dosis acumulada, la puntuación z basal de la variable de interés,

así como sus interacciones con el tiempo y las interacciones entre psicosis y sexo, psicosis y dosis, sexo y dosis, además de las variables clínicas que se asociaron de forma significativa con cada variable dependiente en los análisis bivariantes. En el caso de las puntuaciones z de IMC se incluyó además una variable que indica si el sujeto se encontraba por debajo o por encima de la media en la visita basal y sus interacciones con el tiempo y con la puntuación z -IMC basal. Se empleó un método hacia atrás para ir seleccionando los predictores significativos de la variable dependiente. Se evaluó el efecto de cada predictor significativo sobre la pendiente de las trayectorias personalizadas de incremento de IMC durante el seguimiento analizando los coeficientes estimados y la matriz de parámetros de covarianza. La variabilidad explicada por el modelo ajustado sobre la intersección (incremento en la visita de 24 semanas en nuestro caso) se calculó empleando la siguiente fórmula: (varianza de las intersecciones del modelo vacío (NE (1, 1)) – varianza de las intersecciones del modelo ajustado (NE(1, 1)))/ varianza de las intersecciones del modelo vacío (NE (1, 1)). La variabilidad explicada por el modelo ajustado sobre las pendientes se calculó empleando la siguiente fórmula: (varianza de las pendientes del modelo vacío (NE (2,2)) – varianza de las pendientes del modelo ajustado (NE(2,2)))/ varianza de las pendientes del modelo vacío (NE (2,2)).

Teniendo en cuenta el posible efecto diferencial del antipsicótico y del grupo de edad sobre los cambios en z -IMC, los análisis para el incremento de z -IMC se repitieron estratificando a los pacientes en función del grupo de edad y del antipsicótico recibido en seis grupos diferentes (pacientes adultos tratados con risperidona, pacientes pediátricos tratados con risperidona, pacientes adultos tratados con olanzapina, pacientes pediátricos tratados con olanzapina, pacientes adultos tratados con quetiapina, pacientes pediátricos tratados con quetiapina).

Se analizó de forma exploratoria el efecto de la dosis sobre los cambios en puntuaciones z -IMC analizando la asociación entre la dosis acumulada (como término lineal, cuadrático y cúbico) y

los residuos estandarizados de z -IMC (controlados por edad, sexo y variables asociadas de forma significativa en los análisis bivariantes) para cada antipsicótico y en cada visita, y analizando el ajuste del modelo.

Los análisis para identificar posibles predictores de las variables dicotómicas se realizaron empleando ecuaciones de estimación generalizada en cada grupo de edad por separado, introduciendo la complicación metabólica como variable dependiente, el tiempo (como variable categórica), el sexo, el antipsicótico y diagnóstico de psicosis como variables fijas y la dosis acumulada, el valor basal del parámetro que define la complicación, la edad y las variables asociadas de forma significativa con la variable dependiente como covariables. En estos análisis se empleó el subcomando *repeated* que permite tener en cuenta la correlación intra-sujeto.

Resultados

Características clínicas y demográficas de la muestra

La [Tabla 7](#) incluye los datos demográficos y clínicos de la muestra. Se incluyeron 226 pacientes pediátricos (edad media 14.7 ± 2.6 años, 35.8% mujeres) y 18 controles pediátricos (edad media 14.8 ± 2.7 años, 38.9% mujeres). No se detectaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes y controles pediátricos en las variables demográficas. En la muestra de adultos se incluyeron 135 pacientes (edad media 38.6 ± 13.5 años, 45.2% mujeres) y 124 controles (edad media 35.8 ± 11.8 años, 52.4% mujeres). Se detectó una tendencia no significativa ($p=.073$) hacia mayor edad en el grupo de pacientes adultos respecto a los controles.

Cuando se compararon el grupo de pacientes adultos y pediátricos no se detectaron diferencias significativas en la distribución por sexo. El grupo de pacientes adultos presentó un menor porcentaje de pacientes *naïve* en la visita basal. Los adultos recibieron dosis acumuladas de antipsicótico (en equivalentes de clorpromazina) significativamente mayores en todas las visitas excepto la visita de 12 semanas. Se detectaron diferencias significativas en la distribución de diagnósticos, con mayor frecuencia de diagnósticos del espectro de la esquizofrenia en el grupo de adultos, mientras que en el grupo de niños y adolescentes se detectó mayor frecuencia de diagnóstico de trastorno bipolar. También se detectaron diferencias en los antipsicóticos prescritos, con mayor frecuencia de uso de risperidona en el grupo de niños. En el grupo de pacientes adultos se detectó mayor frecuencia de uso de tabaco

en el último mes, mientras que en el grupo de niños fue más frecuente el uso de cannabis que en el grupo de adultos. El grupo de pacientes adultos recibió más frecuentemente tratamiento psicotrópico y médico concomitante. El uso concomitante de fármacos anticonvulsivos, antidepresivos y benzodiacepinas fue significativamente mayor en el grupo de adultos, mientras que el uso de estimulantes fue significativamente mayor en el grupo de niños. Se detectó mayor frecuencia de abandonos durante el seguimiento en el grupo de niños y adolescentes.

La [Tabla 8](#) muestra las características demográficas y clínicas de las muestras de pacientes adultos y pediátricos tratados con los tres antipsicóticos principales: risperidona, olanzapina y quetiapina. Teniendo en cuenta el bajo número de pacientes que recibieron tratamiento con otros ASG (aripiprazol, paliperidona, asenapina) las comparaciones por grupo de edad en cada uno de los antipsicóticos solo se realizaron para estos tres ASG.

Risperidona: En el grupo de pacientes tratados con risperidona se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos de edad en el porcentaje de pacientes que eran *naïve* en la visita basal (mayor en pacientes pediátricos) y el tiempo de exposición a antipsicóticos (menor en pacientes pediátricos), en el porcentaje de pacientes con diagnóstico de trastornos psicóticos (mayor en adultos), en la distribución de diagnósticos (diagnósticos de trastornos del espectro de la esquizofrenia y otras psicosis más frecuentes en adultos, otros diagnósticos [incluye trastornos externalizantes, trastornos del neurodesarrollo, ansiedad, depresión unipolar, uso de sustancias, tics y otros diagnósticos] más frecuentes en niños) y en la dosis acumulada a lo largo del seguimiento, que fue significativamente mayor en el grupo de adultos.

Olanzapina: En el grupo de pacientes tratados con olanzapina, se detectaron diferencias significativas en la distribución de diagnósticos (diagnósticos de trastornos del espectro de la esquizofrenia y otras psicosis más frecuentes en adultos, diagnósticos de trastorno bipolar,

otras psicosis y otros diagnósticos más frecuentes en el grupo de pacientes pediátricos, con una frecuencia similar de estos tres grupos diagnósticos en este grupo de edad), en la dosis acumulada en la visita de 6 semanas (mayor en el grupo de adultos) y en el porcentaje de pacientes que no finaliza el seguimiento, mayor en los niños.

Quetiapina: En el grupo de pacientes tratados con quetiapina se detectaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con psicosis (mayor en pacientes pediátricos) y la distribución de diagnósticos (diagnósticos más frecuentes de trastornos del espectro de la esquizofrenia, trastorno bipolar y otras psicosis en niños, otros diagnósticos más frecuentes en adultos), la dosis acumulada (mayor en niños y adolescentes en todas las visitas), el porcentaje de pacientes que no finaliza el seguimiento (mayor en niños) y los motivos para no hacerlo (en niños más frecuente pérdida de seguimiento y cambio de tratamiento, en adultos más frecuente interrupción del ASG y pérdida de seguimiento).

La [Tabla Suplementaria 1](#) ofrece información adicional sobre el tratamiento concomitante y uso de tóxicos en cada visita para los pacientes adultos y pediátricos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina (ver [Tablas Suplementarias](#)).

Tabla 7: Características demográficas y clínicas de la muestra

	Pacientes pediátricos (N=226)	Controles pediátricos (N=18)	Pacientes vs. controles pediátricos	Pacientes adultos (N=135)	Controles adultos (N=124)	Pacientes vs controles adultos	Pacientes pediátricos vs. adultos
Edad, años	14.7 (2.6), [4-17]	14.8 (2.7), [7-17]	t=-0.08, p=.936	38.6 (13.5) [18-65]	35.8 (11.8) [18-62]	t=1.8, p=.073	t=-16.87, p<.001
Sexo, mujer	81 (35.8%)	7 (38.9%)	$\chi^2=0.07$, p=.795	61 (45.2%)	68 (52.4%)	$\chi^2=2.41$, p=.121	$\chi^2=3.09$, p=.079
Raza, caucásico	195 (86.3%)	13 (72.2%)	$\chi^2=2.62$, p=.105	122 (90.4%)	116 (94.3%)	$\chi^2=1.40$, p=.237	$\chi^2=1.32$, p=.251
Naïve en la visita basal	129 (57.1%)			49 (36.3%)			$\chi^2=14.61$, p<.001
Exposición a antipsicóticos en la visita basal (todos los pacientes)	2.1 (3.1), [0-10]			2.8 (2.8), [0-10]			t=-2.24, p=.025
Exposición a antipsicóticos en la visita basal (pacientes <i>cuasi- naïve</i>)	4.9 (2.9), [1-10]			4.4 (2.4), [1-10]			t=1.1, p=.273
Psicosis	121 (53.5%)			80 (60.2%)			$\chi^2=1.48$, p=.223
Diagnóstico principal							
Trastornos del espectro de la esquizofrenia	21 (9.3%)			22 (16.5%)			$\chi^2=16.1$, p=.003
Trastorno bipolar	47 (20.8%)			11 (8.3%)			
Otras psicosis	70 (31.0%)			47 (35.3%)			
Otros diagnósticos	88 (38.9%)			53 (39.8%)			
Comorbilidad psiquiátrica	57 (25.2%)			35 (26.3%)			$\chi^2=0.53$, p=.819
Antipsicótico							
Risperidona	140 (61.9%)			35 (25.9%)			$\chi^2=44.62$, p<.001
Olanzapina	37 (16.4%)			42 (31.1%)			
Quetiapina	44 (19.5%)			49 (36.3%)			
Otro ASG	5 (2.2%)			9 (6.7%)			

	Pacientes pediátricos (N=226)	Controles pediátricos (N=18)	Pacientes vs controles pediátricos	Pacientes adultos (N=135)	Controles adultos (N=124)	Pacientes vs controles adultos	Pacientes pediátricos vs adultos
Dosis acumulada de antipsicótico							
Basal	391.1 (728.1), [0-4545.5]			692.1 (1105.7), [0, 7272.73]			t=-2.82, p=.005
6 semanas	7475.6 (5944.0), [686.6, 41515.2]			9236.8 (8504.2), [633.8, 41666.7]			t=-2.26, p=.038
3 meses	20066.9 (15809.8), [1761.4, 103333.3]			16847.9 (15111.7), [1628.5, 77272.7]			t=-1.85, p=.066
6 semanas	40.612.2 (35742.1), [3030.3, 226818.2]			29486.3 (24865.7), [3081.0, 140151.5]			t=-2.64, p=.009
Uso de tóxicos							
Tabaco	83 (39.7%)			74 (54.8%)			$\chi^2=7.54$, p=.006
Alcohol	67 (29.8%)			41 (30.6%)			$\chi^2=0.03$, p=.870
Cannabis	81 (36.2%)			31 (23.3%)			$\chi^2=6.4$, p=.011
Cocaína	13 (5.8%)			6 (4.5%)			$\chi^2=0.26$, p=.612
Opiáceos	1 (0.4%)			2 (1.5%)			$\chi^2=1.14$, p=.558*
Otros	8 (3.5%)			4 (3%)			$\chi^2=0.07$, p=.796
Tratamiento psicotrópico concomitante	99 (43.8%)			97 (71.9%)			$\chi^2=26.79$, p<.001
Litio	11 (4.9%)			3 (2.2%)			$\chi^2=1.59$, p=.208
Anticonvulsivos	13 (5.8%)			19 (14.2%)			$\chi^2=7.38$, p=.007
Antidepresivos	30 (13.3%)			45 (33.3%)			$\chi^2=20.66$, p<.001
Anticolinérgicos	8 (3.5%)			1 (0.7%)			$\chi^2=2.72$, p=.162*
Benzodiacepinas	58 (25.7%)			72 (53.3%)			$\chi^2=28.08$, p<.001
Estimulantes	9 (4%)			0 (0%)			$\chi^2=5.51$, p=.019
Tratamiento somático concomitante	1 (1.4%)			21 (15.6%)			$\chi^2=9.76$, p=.002
Abandonos	110 (48.7%)			44 (32.6%)			$\chi^2=8.93$, p=.003
Cambio de tratamiento	19 (17.3%)			6 (13.6%)			
Combinación de AP	9 (8.2%)			8 (18.2%)			
Interrupción ASG	31 (28.2%)			16 (36.4%)			
Falta de colaboración/ rechazo	4 (3.6%)			4 (9.1%)			$\chi^2=8.99$, p=.061
Pérdida de seguimiento	47 (42.7%)			10 (22.7%)			

Abreviaturas: AP: antipsicótico, ASG: antipsicótico de segunda generación. Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación típica) [rango], las cualitativas como N (%). El uso de tóxicos y medicación concomitante se refiere a la visita basal.

Tabla 8: Características demográficas y clínicas de los pacientes pediátricos y adultos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina

	RISPERIDONA			OLANZAPINA			QUETIAPINA		
	Niños y adolescentes (N=140)	Adultos (N=35)		Niños y adolescentes (N=37)	Adultos (N=42)		Niños y adolescentes N=44	Adultos N=49	
Edad, años	14.2 (2.9), [4-17]	30.7 (9.8), [18-50]	t=-9.80, p<.001	15.3 (1.9), [10, 17]	36.7 (13.8), [18,65]	t=-9.9, p<.001	15.7 (1.7), [10, 17]	47.7 (10.6), [24, 64]	t=-20.8, p<.001
Sexo, mujer	49 (35.0%)	16 (45.7%)	$\chi^2=1.38$, p=.241	12 (32.4%)	19 (45.2%)	$\chi^2=1.35$, p=.245	18 (40.9%)	23 (46.9%)	$\chi^2=0.34$, p=.559
Raza, caucásico	117 (83.6%)	31 (88.6%)	$\chi^2=0.54$, p=.464	33 (89.2%)	38 (90.5%)	$\chi^2=0.04$, p>.999*	40 (90.9%)	45 (91.8%)	$\chi^2=0.03$, p>.999*
Naïve a AP en la visita basal	90 (64.3%)	3 (8.6%)	$\chi^2=34.90$, p<.001	13 (35.1%)	13 (31%)	$\chi^2=0.16$, p=.693	23 (52.3%)	32 (65.3%)	$\chi^2=1.63$, p=.202
Exposición a AP, días (todos los pacientes)	1.6 (2.8)	3.8 (2.5)	t=-4.26, p<.001	3.5 (3.3)	3.3 (3.1)	t=0.31, p=.754	2.4 (3.5)	1.3 (2.2)	t=1.74, p=.086
Exposición a AP, días (pacientes cuasi-naïve)	4.5 (2.9)	4.2 (2.3)	t=0.57, p=.567	5.4 (2.5)	4.8 (2.7)	t=0.91, p=.365	5.1 (3.5)	3.9 (1.9)	t=1.31, p=.199
Tratamiento psicotrópico previo¹									
Litio	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (2.4%)	$\chi^2=0.32$, p>.999*	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Anticonvulsivos	1 (2.9%)	0 (0.0%)	$\chi^2=1.01$, p>.999*	0 (0.0%)	2 (4.8%)	$\chi^2=0.64$, p>.999*	0 (0.0%)	2 (4.1%)	$\chi^2=0.88$, p>.999*
Antidepresivos	2 (5.7%)	4 (11.4%)	$\chi^2=0.73$, p=.673*	2 (5.4%)	6 (14.3%)	$\chi^2=0.01$, p>.999*	2 (9.5%)	15 (30.6%)	$\chi^2=3.56$, p=.059
Anticolinérgicos	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Benzodiazepinas	4 (11.4%)	1 (2.9%)	$\chi^2=1.94$, p=.356*	3 (23.1%)	5 (11.9%)	$\chi^2=1.00$, p=.376*	1 (4.8%)	9 (18.4%)	$\chi^2=2.22$, p=.262*
Estimulantes	4 (11.4%)	0 (0.0%)	$\chi^2=4.24$, p=.114*	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Psicosis	61 (43.6%)	32 (91.4%)	$\chi^2=25.75$, p<.001	24 (64.9%)	32 (80%)	$\chi^2=2.22$, p=.136	31 (70.5%)	9 (18.4%)	$\chi^2=25.7$, p<.001
Diagnóstico principal									
Trastornos del espectro de la esquizofrenia	10 (7.1%)	10 (28.6%)		4 (10.8%)	9 (22.5%)		5 (11.4%)	1 (2%)	
Trastorno bipolar	24 (17.1%)	3 (8.6%)	$\chi^2=31.38$, p<.001	11 (29.7%)	3 (7.5%)	$\chi^2=7.93$, p=.047	12 (27.3%)	4 (8.2%)	$\chi^2=35.02$, p<.001*
Otras psicosis	36 (25.7%)	19 (54.3%)		13 (35.1%)	20 (50.0%)		18 (40.9%)	4 (8.2%)	
Otros diagnósticos	70 (50%)	3 (8.6%)		9 (24.3%)	8 (20%)		9 (20.5%)	40 (81.6%)	
Diagnóstico comórbido	38 (27.1%)	11 (31.4%)	$\chi^2=0.25$, p=.614	7 (18.9%)	11 (27.5%)	$\chi^2=0.79$, p=.374	12 (27.3%)	11 (22.4%)	$\chi^2=0.29$, p=.590

	RISPERIDONA			OLANZAPINA			QUETIAPINA		
	Niños y adolescentes (N=140)	Adultos (N=35)		Niños y adolescentes (N=37)	Adultos (N=42)		Niños y adolescentes N=44	Adultos N=49	
Dosis acumulada									
Basal	264.9 (551.8)	1215.6 (975.1)	t=-5.55, p<.001	849.5 (1024.9)	855.9 (1160.0)	t=-0.03, p=.979	420.9 (813.9)	69.3 (166.0)	t=2.80, p<.001
6 semanas	7116.7 (6131.6)	14371.5 (8289.1)	t=-5.75, p<.001	8767.0 (5538.8)	12152.7 (7618.4)	t=-2.16, p=.034	7728.5 (5925.2)	2412.7 (1557.5)	t=5.58, p<.001
12 semanas	19294.4 (15347.6)	27020.4 (14981.1)	t=-2.23, p=.028	19804.4 (9963.4)	22168.7 (12917.6)	t=-0.77, p=.442	22459.5 (21031.7)	5213.1 (3714.5)	t=4.44, p<.001
24 semanas	37008.8 (34138.8)	46251.8 (28243.9)	t=-1.13, p=.262	43940.8 (24965.0)	40569.5 (23876.4)	t=0.44, p=.660	49145.7 (46247.6)	12568.1 (9993.2)	t=3.89, p=.001
Abandonos	70 (50%)	14 (40.0%)	$\chi^2=1.12$, p=.290	21 (56.8%)	14 (33.3%)	$\chi^2=4.37$, p=.036	19 (43.2%)	11 (22.4%)	$\chi^2=4.56$, p=.033
Cambio de tratamiento	9 (12.9%)	4 (28.6%)		5 (23.8%)	2 (14.3%)		5 (26.3%)	0 (0%)	
Combinación de AP	6 (8.6%)	3 (21.4%)		1 (4.8%)	4 (28.6%)		2 (10.5%)	1 (9.1%)	
Interrupción ASG	21 (30.0%)	4 (28.6%)	$\chi^2=7.29$, p=.084*	8 (38.1%)	6 (42.9%)	$\chi^2=5.61$, p=.218*	2 (10.5%)	5 (45.5%)	$\chi^2=8.67$, p=.048*
Falta de colaboración/ rechazo	3 (4.3%)	1 (7.1%)		1 (4.8%)	1 (7.1%)		0 (0%)	1 (9.1%)	
Pérdida de seguimiento	31 (44.3%)	2 (14.3%)		6 (28.6%)	1 (7.1%)		10 (52.6%)	4 (36.4%)	

Abreviaturas: AP: antipsicótico, ASG: antipsicótico de segunda generación. Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación típica) [rango], las cualitativas como N (%). El uso de tóxicos y medicación concomitante se refiere a la visita basal. ¹La información sobre el tratamiento concomitante previo no estaba disponible para algunos pacientes. *Significación basada en el Test exacto de Fisher.

Diferencias entre pacientes que finalizan y no finalizan el seguimiento

No se detectaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes pediátricos que completaron y no completaron el seguimiento a 24 semanas en ninguna variable demográfica y clínica excepto el uso de tabaco en el último mes, más frecuente en los que no finalizaron el seguimiento. En el caso de los pacientes adultos, los pacientes que no finalizaron el seguimiento fueron más jóvenes y menos frecuentemente varones y *naïve* en la visita basal. Presentaron dosis acumuladas de antipsicótico medias mayores en la visita basal y mayor frecuencia de tratamiento concomitante con litio y uso de otros tóxicos. No se detectaron diferencias significativas en las puntuaciones z de IMC basales ni en los cambios en dichas puntuaciones a las 6 y 12 semanas de seguimiento entre los que pacientes que finalizaron y no finalizaron el seguimiento a 24 semanas en ninguno de los dos grupos de edad (ver [Tabla Suplementaria 2](#)).

Diferencias entre pacientes y controles y entre pacientes naïve y cuasi-naïve en la visita basal

Adultos

En la muestra de adultos, en la visita basal los pacientes mostraron valores significativamente mayores de triglicéridos ($t=3.37$, $p=.001$) y significativamente menores de HDL colesterol ($t=-4.50$, $p<.001$) y adiponectina ($t=-2.20$, $p=.029$) que el grupo de controles. También mostraron valores mayores de frecuencia cardíaca ($t=3.77$, $p<.001$). Se detectaron tendencias no significativas ($p<.100$) hacia la presencia de valores incrementados de glucosa ($p=.082$), insulina ($p=.061$), HOMA-IR ($p=.099$) y perímetro abdominal ($p=.096$) en el grupo de pacientes. No se detectaron diferencias significativas en el resto de parámetros antropométricos o metabólicos. Tras controlar los análisis por edad, sexo y uso tabaco,

alcohol y otros tóxicos, se mantuvieron las diferencias en TG ($F=15.83$, $p<.001$), HDL colesterol ($F=11.09$, $p=.001$) y la frecuencia cardíaca ($F=4.91$, $p=.028$) entre pacientes y controles.

Al comparar la muestra de adultos *naïve* ($n=49$) con el grupo de controles, se detectaron diferencias significativas en glucosa ($t=3.61$, $p<.001$), triglicéridos ($t=3.40$, $p=.001$), colesterol total ($t=2.33$, $p=.023$), LDL colesterol ($t=2.65$, $p=0.01$), HDL colesterol ($t=-2.71$, $p=.008$), insulina ($t=2.88$, $p=.005$), HOMA-IR ($t=3.26$, $p=.001$), adiponectina ($t=-2.78$, $p=.006$), perímetro abdominal ($t=2.39$, $p=.018$), TAS ($t=2.45$, $p=.015$) y TAD ($t=2.29$, $p=.023$). Se detectó una tendencia no significativa para HbA_{1c} ($p=.051$). Tras controlar los análisis por edad, sexo y uso de tabaco, alcohol y otros tóxicos se mantuvieron las diferencias significativas en HbA_{1c} ($F=8.58$, $p=.004$), insulina ($F=4.85$, $p=.029$), HOMA-IR ($F=5.78$, $p=.017$), triglicéridos ($F=10.77$, $p=.001$) y adiponectina ($F=7.03$, $p=.009$) y se detectó una tendencia no significativa para la glucosa ($F=2.93$, $p=.089$). Cuando se restringió el grupo de pacientes adultos *naïve* a los que tenían diagnóstico de psicosis se obtuvo una muestra muy pequeña ($n=15$) y no se detectaron diferencias significativas en ninguna de las variables respecto a controles.

La [Tabla Suplementaria 3](#) muestra la comparación en variables clínicas y demográficas entre los pacientes *naïve* y *cuasi-naïve* (ver [Tablas Suplementarias](#)). Al comparar los pacientes adultos *naïve* con los *cuasi-naïve* se detectaron mayores niveles de glucosa ($t=2.69$, $p=.008$), colesterol total ($t=4.00$, $p<.001$), LDL colesterol ($t=3.73$, $p<.001$), mayor TAD ($t=2.02$, $p=.046$) y menor frecuencia cardíaca ($t=-2.78$, $p=.006$) en los pacientes *naïve*. Se detectaron tendencias no significativas en adiponectina ($p=.083$, con valores inferiores en los pacientes *naïve*) y TAS ($p=.052$, con valores superiores en pacientes *naïve*). No se detectaron diferencias significativas en otras variables antropométricas u otras variables metabólicas. Al

controlar los análisis por edad, sexo, tratamiento psicotrópico concomitante, diagnóstico de psicosis y uso de sustancias no se mantuvieron las diferencias en ninguno de los parámetros metabólicos o cardiovasculares.

Niños

En la muestra de niños, en la visita basal los pacientes mostraron valores significativamente mayores de insulina ($t=5.94$, $p<.001$) y HOMA-IR ($t=5.06$, $p<.001$) y valores significativamente menores de HDL colesterol ($t=2.12$, $p=.035$) y HbA_{1c} ($t=-3.75$, $p<.001$) que los controles. Se detectó una tendencia no significativa hacia mayor frecuencia cardíaca ($p=.072$). No se detectaron diferencias significativas en otros parámetros antropométricos o metabólicos ni en la tensión arterial. Tras controlar los análisis por edad, sexo y uso de alcohol, tabaco y otras sustancias se mantuvieron las diferencias significativas en la HbA_{1c} ($F=11.46$, $p=.001$), HDL colesterol ($F=4.70$, $p=.031$), insulina ($F=16.68$, $p<.001$) y HOMA-IR ($F=14.54$, $p<.001$) y se mantuvo una tendencia no significativa para la frecuencia cardíaca ($F=3.63$, $p=.058$).

Cuando comparamos el subgrupo de pacientes pediátricos *naïve* ($n=129$) con los controles, se detectaron niveles significativamente mayores de insulina ($t=5.60$, $p<.001$) y HOMA-IR ($t=4.85$, $p<.001$) y significativamente menores de HbA_{1c} ($t=-3.75$, $p<.001$) en los pacientes *naïve* que en los controles. Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de niveles menores de HDL colesterol ($t=-1.97$, $p=.050$) y de tensión arterial sistólica ($t=-1.71$, $p=.089$). No se detectaron diferencias significativas en variables antropométricas, ni otras variables metabólicas o parámetros cardiovasculares. Las diferencias significativas se mantuvieron tras controlar por edad, sexo y consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias (insulina: $F=17.95$, $p<.001$; HbA_{1c}: $F=10.00$, $p=.002$; HOMA-IR: $F=15.80$, $p<.001$, HDL colesterol: $F=7.39$, $p=.007$). Cuando se restringió la muestra de pacientes *naïve* a los

pacientes con psicosis ($n=58$), se mantuvieron las diferencias significativas en insulina ($t=4.80$, $p<.001$), HOMA-IR ($t=4.16$, $p<.001$), HbA_{1c} ($t=-5.19$, $p<.001$) y HDL ($t=-2.76$, $p=.007$) tanto en los análisis no ajustados, como en los análisis ajustados por las mismas covariables.

Al comparar los pacientes pediátricos *naïve* y *cuasi-naïve* en la visita basal, se detectaron valores significativamente menores de frecuencia cardíaca ($t=-3.00$, $p=.003$) y mayores puntuaciones z de perímetro abdominal ($t=2.16$, $p=.033$) en el grupo de pacientes *naïve*, sin diferencias significativas en otros parámetros antropométricos o metabólicos entre ambos grupos. La diferencia en frecuencia cardíaca se mantuvo tras controlar por edad, sexo, uso de tóxicos y diagnóstico de psicosis ($F=8.96$, $p=.003$), mientras que se detectó una tendencia no significativa para las diferencias en puntuaciones z de perímetro abdominal ($F=3.48$, $p=.064$).

Diferencias en parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares entre pacientes adultos y pediátricos en la visita basal

Como es esperable, en la visita basal se detectaron diferencias significativas entre los pacientes pediátricos y adultos en la mayoría de los parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares, que se mantuvieron tras controlar por posibles factores de confusión. No se detectaron diferencias significativas en el z -IMC, la insulina, los valores de HOMA-IR, los niveles de leptina y adiponectina y la frecuencia cardíaca. En el caso de las puntuaciones z de perímetro abdominal se detectaron diferencias significativas en dirección opuesta a las encontradas para el resto de parámetros antropométricos; los pacientes pediátricos presentaron mayores puntuaciones en este caso que los adultos. En el caso de las variables de riesgo metabólico, se detectaron diferencias significativas en todas las variables, excepto para

la resistencia a la insulina y la diabetes (para las que se detectaron tendencias no significativas), con mayor frecuencia de todas las complicaciones en el grupo de adultos. Para la obesidad abdominal no se detectaron diferencias significativas entre pacientes pediátricos y adultos. En los análisis ajustados, se mantuvieron las mismas diferencias y la diferencia en resistencia a la insulina entre ambos grupos de edad pasó a ser significativa (ver [Tabla Suplementaria 4](#)).

Cambios longitudinales durante el seguimiento en parámetros antropométricos, metabólicos, hormonales y cardiovasculares

Las [Tablas Suplementarias 5](#) y [6](#) muestran los cambios longitudinales en z -IMC y otras variables antropométricas, metabólicas, hormonales y cardiovasculares en los pacientes adultos y pediátricos tratados con todos los ASG y con cada uno de los tres antipsicóticos principales

z -IMC

Los pacientes pediátricos y adultos tratados con cualquier ASG y los tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina experimentaron incrementos significativos en z -IMC durante las 24 semanas de seguimiento. En el grupo de adultos, los tamaños del efecto en la visita de 24 semanas fueron $d=0.43$ para todos los ASG y $d=0.47$, $d=0.81$ y $d=0.18$ para los pacientes tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina, respectivamente. Los tamaños del efecto en el grupo de pacientes pediátricos en la visita de 24 semanas fueron $d=0.70$ para todos los ASG y $d=0.61$, $d=1.28$ y $d=0.59$ para los pacientes tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina, respectivamente (ver [Tablas Suplementarias 5](#) y [6](#) y [Resultados Suplementarios](#)).

Análisis de las trayectorias temporales para cada uno de los antipsicóticos

Risperidona: En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detectó un efecto principal del tiempo sobre el incremento en z -IMC, con un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.17$; 12 semanas: $d=0.27$; 24 semanas: $d=0.47$), entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.22$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.29$). En el grupo de niños, también se detectó un efecto principal del tiempo sobre los valores de z -IMC durante el seguimiento. Se detectó un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.24$; 12 semanas: $d=0.43$; 24 semanas: $d=0.61$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.19$, $p<.001$), de 12 a 24 semanas ($d=0.19$, $p=.007$) y entre 6 y 24 semanas ($d=0.38$, $p<.001$).

Olanzapina: En el grupo de adultos tratados con olanzapina se detectó un efecto principal significativo del tiempo sobre las medidas de z -IMC. Se detectó un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.39$; 12 semanas: $d=0.54$; 24 semanas: $d=0.81$), con incrementos significativos también entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.28$) y entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=0.41$). En el grupo de niños tratados con olanzapina, también se detectó un efecto significativo del tiempo sobre el z -IMC. Se detectó un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.42$), 12 semanas ($d=0.87$) y 24 semanas ($d=1.28$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.46$), entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.46$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.89$).

Quetiapina: En los adultos tratados con quetiapina, se detectó un efecto principal significativo del tiempo sobre el z -IMC durante el seguimiento. Se detectó un incremento significativo desde la visita basal a la de 24 semanas ($d=0.18$) y una tendencia entre las visitas de 12 y 24

semanas de seguimiento ($d=0.11$), sin cambios significativos entre el resto de visitas. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina se detectó un efecto principal significativo del tiempo sobre el z -IMC. Se detectó un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.37$), 12 semanas ($d=0.48$) y 24 semanas ($d=0.59$), con una tendencia no significativa en la misma dirección entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.23$, $p=.070$).

Otras variables antropométricas

Se detectaron resultados similares a los reportados para las puntuaciones z -IMC, con incrementos significativos en el peso, IMC, perímetro abdominal y puntuaciones z de perímetro abdominal y tamaños del efecto similares, excepto en el grupo de adultos tratados con quetiapina, donde los análisis de perímetro abdominal no detectaron incrementos significativos durante el seguimiento (ver [Tablas Suplementarias 5 y 6](#)).

Parámetros del metabolismo de la glucosa

En el grupo de adultos, no se detectaron cambios longitudinales significativos en los parámetros relacionados con la glucosa (glucosa, insulina, HOMA-IR y HbA_{1c}) en el grupo de pacientes tratados con todos los antipsicóticos ni en los tratados con risperidona. En el grupo de adultos tratados con olanzapina se detectó un incremento significativo en la glucosa en la visita de 6 semanas ($d=0.42$, $p=.031$), sin diferencias significativas en el resto de visitas o en el resto de parámetros relacionados. En el grupo de pacientes tratados con quetiapina se detectó un incremento significativo en la insulina en la visita de 12 semanas ($d=0.38$, $p=.048$), con una tendencia no significativa en la misma dirección para HOMA-IR en la misma visita ($d=0.36$, $p=.092$) y sin diferencias significativas en el resto de visitas o en el resto de parámetros relacionados.

En el grupo de pacientes pediátricos, no se detectaron cambios significativos en los parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa en el grupo de pacientes tratados con todos los ASG. Se detectaron tendencias no significativas hacia la presencia de un incremento en la insulina y HOMA-IR ($d=0.29$, $p=.062$ y $d=0.29$, $p=.091$, respectivamente) en la visita de 24 semanas. En el grupo de pacientes tratados con risperidona, se detectó un incremento significativo en la glucosa en la visita de 12 semanas ($d=0.33$, $p=.013$) y en la insulina en la visita de 24 semanas ($d=0.38$, $p=.042$), con una tendencia no significativa en la misma visita para el HOMA-IR ($d=0.37$, $p=.073$) y sin cambios significativos en HbA_{1c} ni en el resto de las visitas. En el grupo de pacientes tratados con olanzapina, se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de incrementos en la glucosa ($d=0.47$, $p=.086$) y HOMA-IR ($d=0.58$, $p=.078$) en la visita de 12 semanas y para el índice HOMA-IR en la visita de 24 semanas ($d=0.58$, $p=.078$). Se detectó además una tendencia no significativa hacia la presencia de una reducción en HbA_{1c} en la visita de 12 semanas. En el caso de la quetiapina, no se detectaron cambios significativos para ningún parámetro relacionado con el metabolismo de la glucosa en ninguna de las visitas.

Parámetros lipídicos

En el grupo de pacientes adultos tratados con todos los ASG se detectaron incrementos significativos en colesterol total respecto a la visita basal en todas las visitas y de LDL colesterol en las visitas de 6 y 24 semanas, con tamaños del efecto en la visita de 24 semanas de $d=0.34$ y $d=0.36$, para el colesterol total y LDL-colesterol respectivamente. En el grupo tratado con risperidona se detectaron incrementos significativos en colesterol total y LDL colesterol en las visitas de 12 y 24 semanas, con tamaños del efecto para ambos parámetros en la visita de 24 semanas de $d=0.56$. En el grupo de pacientes adultos tratados con olanzapina, se detectaron incrementos significativos en los niveles de colesterol total y LDL

colesterol total respecto a la visita basal en todas las visitas, con tamaños del efecto de $d=0.56$ y $d=0.69$, respectivamente, en la visita de 24 semanas. No se detectaron cambios significativos en ningún parámetro lipídico en el grupo de pacientes tratados con quetiapina ni cambios significativos en los triglicéridos ni HDL colesterol en los pacientes adultos tratados con ASG.

En el grupo de niños tratados con todos los ASG se detectaron incrementos significativos respecto a la visita basal en los triglicéridos, colesterol total y LDL, con tamaños del efecto en la visita de 24 semanas de $d=0.36$, $d=0.27$ y $d=0.23$, respectivamente, y sin cambios significativos en HDL colesterol. En el grupo de pacientes pediátricos tratados con risperidona y olanzapina, solo se detectó un incremento significativo de triglicéridos en la visita de 24 semanas ($d=0.34$ y $d=0.88$, respectivamente), sin cambios significativos en el colesterol o en el resto de visitas. En el grupo de pacientes pediátricos tratados con quetiapina se detectaron incrementos significativos en colesterol total y LDL colesterol, con tamaños del efecto en la visita de 24 semanas de $d=0.56$ y $d=0.54$, respectivamente. También se detectó un incremento significativo de triglicéridos en la visita de 6 semanas ($d=1.12$), sin cambios significativas en el resto de visitas en los niveles de triglicéridos.

Hormonas implicadas en la regulación del apetito y la ingesta

En el grupo de adultos tratados con todos los ASG y en el grupo de pacientes tratados con olanzapina se produjeron incrementos significativos en la leptina desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento, con un tamaño del efecto en la visita de 24 semanas de $d=0.49$ y $d=0.82$, respectivamente. En los pacientes tratados con risperidona y quetiapina solo se detectó un incremento significativo en la visita de 24 semanas respecto a la basal ($d=0.37$ y $d=0.28$, respectivamente). En el caso de la adiponectina, se detectó un descenso significativo en las visitas de 12 y 24 semanas en los pacientes tratados con olanzapina (tamaño del efecto

en la visita de 24 semanas de $d=-0.36$). En el grupo de los pacientes adultos tratados con todos los ASG y en los tratados con quetiapina se detectó un incremento significativo en la visita de 6 semanas ($d=0.14$ y $d=0.23$, respectivamente), sin cambios significativos en el grupo de pacientes tratados con risperidona ni en el resto de vistas para ninguno de los antipsicóticos.

En el grupo de niños y adolescentes tratados con todos los ASG y los tratados con risperidona y quetiapina se detectó un incremento significativo de la leptina desde la visita basal a la visita de 24 semanas ($d=0.46$, $d=0.37$ y $d=0.75$, respectivamente). En el grupo de pacientes tratados con olanzapina las diferencias fueron significativas en las visitas de 12 y 24 semanas, con un tamaño del efecto en esta última visita de $d=0.95$. No se detectaron cambios significativos en la adiponectina en los pacientes pediátricos.

Parámetros cardiovasculares

No se detectaron cambios significativos en los parámetros cardiovasculares, excepto un incremento significativo en la tensión arterial diastólica en los pacientes pediátricos en el grupo de pacientes tratados con todos los ASG y en el grupo de pacientes tratados con quetiapina en la visita de 24 semanas ($d=0.28$ y $d=0.65$, respectivamente).

Cambios longitudinales en la prevalencia de variables de riesgo metabólico durante el seguimiento

En el grupo de adultos tratado con todos los ASG, se produjo un incremento significativo en la prevalencia de sobrepeso y obesidad, sin cambios significativos en la obesidad abdominal. No se detectaron incrementos significativos en la prevalencia de otras complicaciones metabólicas. En el grupo de niños tratados con todos los ASG se detectaron incrementos

significativos en la prevalencia de sobrepeso, obesidad, obesidad abdominal, hipertrigliceridemia (con cambios significativos respecto a la visita basal en las visitas de 6 y 12 semanas, pero no en la de 24), hipercolesterolemia (con cambios significativos solo en la visita de 12 semanas) y en el porcentaje de pacientes “en riesgo para la salud” que se incrementó desde 8.3% en la visita basal hasta 24.1% en la visita de 24 semanas ($p<.001$).

En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detectó un incremento significativo en la prevalencia de sobrepeso en las visitas de 12 y 24 semanas. Se detectó también un efecto principal significativo del tiempo para la obesidad y la resistencia a la insulina, pero no se detectaron incrementos significativos en ninguna visita respecto a la basal en los análisis *post-hoc*. En el grupo de niños y adolescentes tratados con risperidona, se detectó un incremento significativo de la prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal, con incrementos significativos para las tres variables en la visita de 24 semanas. Se detectó además un incremento significativo en el porcentaje de pacientes “en riesgo para la salud”, con diferencias significativas en las visitas de 6 y 24 semanas. La prevalencia de esta complicación aumentó desde un 9.0% en la visita basal a un 24.2% en la visita de 24 semanas de seguimiento ($p=.013$).

En los pacientes adultos tratados con olanzapina se produjo un incremento significativo en la prevalencia de sobrepeso en las tres visitas de seguimiento, sin cambios significativos en la prevalencia de otras complicaciones metabólicas. En el grupo de niños, no se detectaron cambios significativos en la prevalencia de ninguna de las complicaciones metabólicas excepto un incremento en la prevalencia de obesidad abdominal en la visita de 24 semanas. Se detectó una tendencia no significativa en la misma dirección para la obesidad ($p=.081$) y la hipercolesterolemia ($p=.072$) en esa visita.

En los pacientes tratados con quetiapina se detectó un efecto principal del tiempo para la prevalencia de hipertrigliceridemia en ambos grupos de edad, sin cambios significativos respecto a la visita basal en ninguna de las visitas en los análisis *post-hoc*. En el grupo de niños se detectó además un efecto principal significativo del tiempo para la hipercolesterolemia, con incrementos significativos en las visitas de 6 y 12 semanas y para la dislipemia, con una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento en la prevalencia de esta complicación en la visita de 6 semanas ($p=.062$).

Las [Tablas Suplementarias 7, 8, 9 y 10](#) proporcionan detalles adicionales sobre estos análisis.

Diferencias entre pacientes y controles en los cambios longitudinales en z-IMC y otros parámetros antropométricos, metabólicos, hormonales y cardiovasculares durante el seguimiento (modelos ajustados)

La [Tabla Suplementaria 5](#) incluye detalles adicionales sobre estos análisis.

z-IMC

En el grupo de adultos, se detectó una diferencia significativa entre pacientes y controles en los cambios en z-IMC durante el seguimiento y un efecto significativo de la interacción entre caso y tiempo. Se detectaron mayores incrementos en z-IMC respecto a la visita basal en pacientes que en controles en todas las visitas (6 semanas: $d=0.75$; 12 semanas: $d=1.03$; 24 semanas: $d=1.52$) (ver [Figura 21](#)).

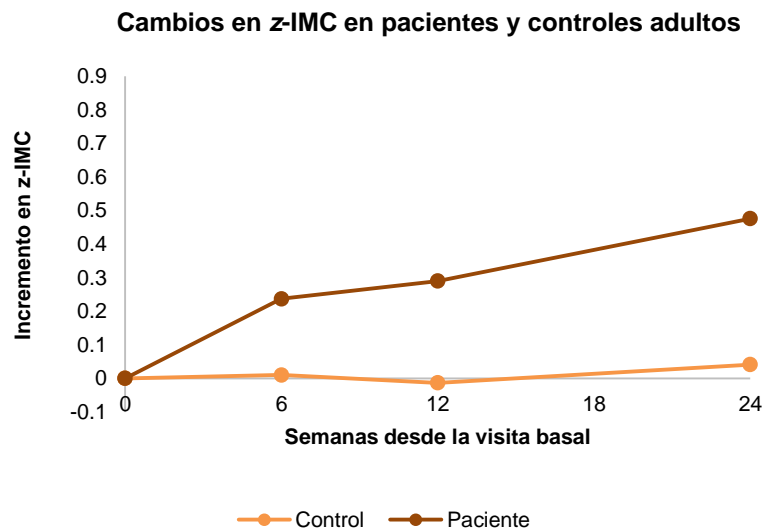


Figura 21. Cambio en puntuaciones z de IMC en pacientes y controles adultos durante las 24 semanas de seguimiento

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por edad, sexo, puntuación z de IMC basal y uso de alcohol durante el seguimiento.

En el grupo de niños y adolescentes también se detectaron diferencias significativas entre pacientes y controles en los cambios de z -IMC durante el seguimiento y un efecto significativo de la interacción entre caso y tiempo. Se detectaron mayores incrementos en z -IMC en pacientes que en controles en las visitas de 6 semanas ($d=0.61$), 12 semanas ($d=0.97$) y 24 semanas ($d=1.43$) (ver [Figura 22](#)).

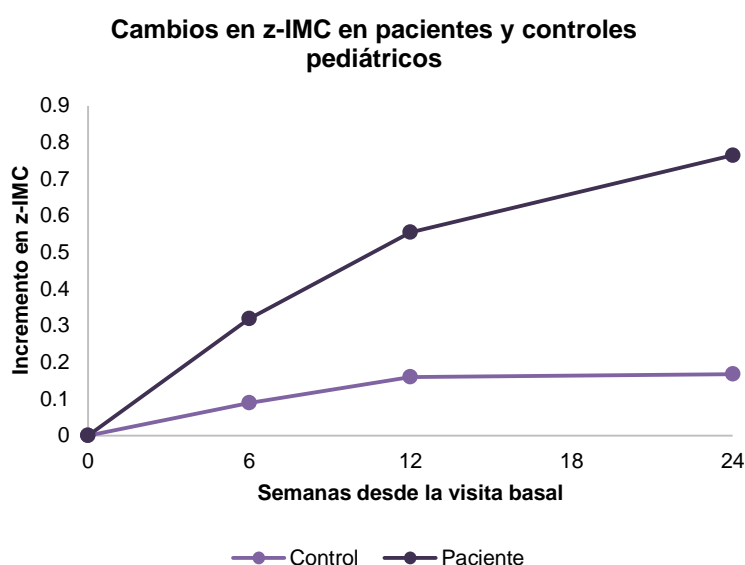


Figura 22. Cambios en puntuaciones z de IMC en pacientes y controles pediátricos durante el seguimiento

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por edad, sexo y puntuación z de IMC basal.

Otros parámetros antropométricos

En el grupo de adultos, se detectaron diferencias significativas entre pacientes y controles en el incremento en peso, IMC, perímetro abdominal y puntuaciones z de perímetro abdominal en todas las visitas, con tamaños del efecto para la diferencia entre ambos grupos en la visita de 24 semanas de $d=1.48$, $d=1.45$, $d=0.76$ y $d=0.81$, respectivamente.

En el grupo de niños y adolescentes también se detectaron diferencias significativas entre pacientes y controles en el incremento en peso, IMC, perímetro abdominal y puntuaciones z de perímetro abdominal en todas las visitas excepto en la visita de 6 semanas para el perímetro abdominal y las puntuaciones z de perímetro abdominal, con tamaños del efecto para la diferencia entre ambos grupos en la visita de 24 semanas de $d=1.63$, $d=1.34$, $d=1.06$ y $d=0.92$, respectivamente.

Parámetros del metabolismo de la glucosa

En el grupo de adultos, no se detectaron diferencias significativas entre pacientes y controles en el incremento de glucosa en ninguna visita. Se detectaron mayores incrementos de insulina y HOMA-IR en el grupo de pacientes en la visita de 12 semanas, con tamaños del efecto para las diferencias respecto a controles en esa visita de $d=0.38$ para ambos parámetros. Los pacientes presentaron mayores disminuciones que los controles en HbA_{1c} en las visitas de 6 y 12 semanas, con tamaños del efecto de $d=-0.35$ y $d=-0.33$, respectivamente.

En el grupo de niños y adolescentes no se detectaron diferencias frente a controles en los cambios en glucosa, insulina y HOMA-IR. Se detectó menor incremento en el grupo de pacientes pediátricos que en el de controles en HbA_{1c} en todas las visitas, con un tamaño del efecto de $d=-0.74$ en la visita de 24 semanas.

Parámetros lipídicos

En el grupo de adultos, se detectaron mayores incrementos de triglicéridos, colesterol total y LDL colesterol que en los controles durante el seguimiento, con tamaños del efecto en la visita de 24 semanas de $d=0.48$, $d=0.51$ y $d=0.64$, respectivamente. No se detectaron diferencias significativas entre pacientes y controles en los cambios en HDL durante el seguimiento.

En el grupo de niños solo se detectaron diferencias significativas respecto a los controles en el incremento de triglicéridos en la visita de 6 semanas ($d=0.64$), con una tendencia no significativa en la misma dirección en esa visita para el colesterol total ($d=0.47$, $p=.092$) y sin diferencias significativas entre ambos grupos en el resto de parámetros o el resto de visitas.

Hormonas implicadas en la regulación del apetito y la ingesta

En el grupo de adultos, se detectaron mayores incrementos de leptina que en los controles en todas las visitas de seguimiento y mayores descensos de adiponectina en las visitas de 12 y 24 semanas de seguimiento, con tamaños del efecto en la visita de 24 semanas de $d=1.21$ y $d=-0.35$ para la leptina y adiponectina, respectivamente. En el grupo de niños no se detectaron diferencias significativas entre pacientes y controles en los incrementos de leptina y adiponectina en ninguna de las visitas de seguimiento.

Parámetros cardiovasculares

No se detectaron diferencias significativas respecto a controles en los cambios en tensión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca en ninguno de los dos grupos de edad, excepto un mayor incremento en la frecuencia cardíaca en el grupo de pacientes adultos tratados con quetiapina en la visita de 12 semanas ($d=0.27$).

Diferencias entre pacientes y controles en la incidencia de complicaciones metabólicas durante el seguimiento

Las [Tablas Suplementarias 11](#) y [12](#) ofrecen detalles adicionales sobre el análisis de las diferencias en la incidencia de complicaciones metabólicas entre pacientes y controles en ambos grupos de edad.

En el grupo de adultos, se detectó un efecto principal de la variable caso para el desarrollo durante el seguimiento de incrementos de z -IMC clínicamente significativos (OR 70.71, IC 95% [20.29, 246.39]), sobrepeso (OR 30.80, IC 95% [10.19, 147.83]), obesidad (OR 11.99, IC 95% [2.68, 53.62]), obesidad abdominal (OR 2.57, IC 95% [1.03, 6.44]), hiperglucemia (OR 12.02, IC 95% [2.66, 54.33]), hipercolesterolemia (OR 2.69, IC 95% [1.55, 4.66]) y

síndrome metabólico (OR 2.35, IC 95% [1.01, 5.47]) en los modelos ajustados, con una tendencia no significativa para la hipertrigliceridemia (OR 2.12, IC 95% [0.95, 4.74], $p=.067$) y la resistencia a la insulina (OR 2.52, IC 95% [0.84, 7.54], $p=.067$). Para todas las variables, el riesgo estaría incrementado en pacientes. Se detectaron diferencias significativas entre pacientes y controles en el riesgo de desarrollar estas complicaciones en la visita de 24 semanas para los incrementos de z -IMC clínicamente significativos, sobrepeso, obesidad abdominal e hipercolesterolemia. En el caso de la hiperglucemia se detectó una tendencia no significativa en dicha visita ($p=.068$). No fue posible estimar el riesgo en pacientes adultos respecto a controles para la obesidad en la visita de 24 semanas por la baja incidencia de esta complicación en el grupo de controles. Para la resistencia a la insulina se detectó una diferencia significativa entre pacientes y controles en la visita de 12 semanas. En esta visita también se detectó una tendencia no significativa para el síndrome metabólico ($p=.082$).

En el grupo de niños y adolescentes solo se detectó un efecto principal de la variable caso en los análisis ajustados para los cambios de z -IMC clínicamente significativos (OR 42.03, IC 95% [5.62, 314.31]) y la obesidad abdominal (OR 7.47, IC 95% [1.20, 19.92]), con diferencias significativas entre ambos grupos en la visita de 24 semanas y para la dislipemia (OR 2.81, IC 95% [1.09, 7.26]), con diferencias significativas entre ambos grupos en la visita de 6 semanas. Debido a la baja incidencia de la mayoría de las complicaciones metabólicas en el grupo de controles, no fue posible llevar a cabo la mayoría de análisis ajustados, aunque tampoco se detectaron diferencias en ninguna visita utilizando análisis no ajustados de χ^2 .

Diferencias por antipsicótico en los cambios longitudinales en z-IMC y otras variables antropométricas, metabólicas y cardiovasculares en pacientes pediátricos y adultos (modelos ajustados)

La [Tabla Suplementaria 13](#) ofrece información adicional sobre los análisis comparativos por antipsicótico en ambos grupos de edad.

z-IMC

En el grupo de adultos, se detectó un efecto principal significativo del antipsicótico sobre los cambios en z-IMC. La olanzapina se asoció con mayor aumento en el z-IMC que la quetiapina en las visitas de 12 ($d=0.60$) y 24 semanas ($d=0.84$), sin diferencias significativas entre los tres antipsicóticos en el resto de visitas. En los pacientes tratados con risperidona, se detectó un incremento significativo entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.60$) y una tendencia no significativa entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.44$, $p=.054$). En los pacientes tratados con olanzapina, se produjeron incrementos significativos desde la visita de 12 semanas a la de 24 semanas ($d=0.43$) y de la de 6 semanas a la de 24 semanas ($d=0.60$). En los pacientes tratados con quetiapina no se detectaron diferencias significativas entre ninguna de las visitas (ver [Figura 23](#)).

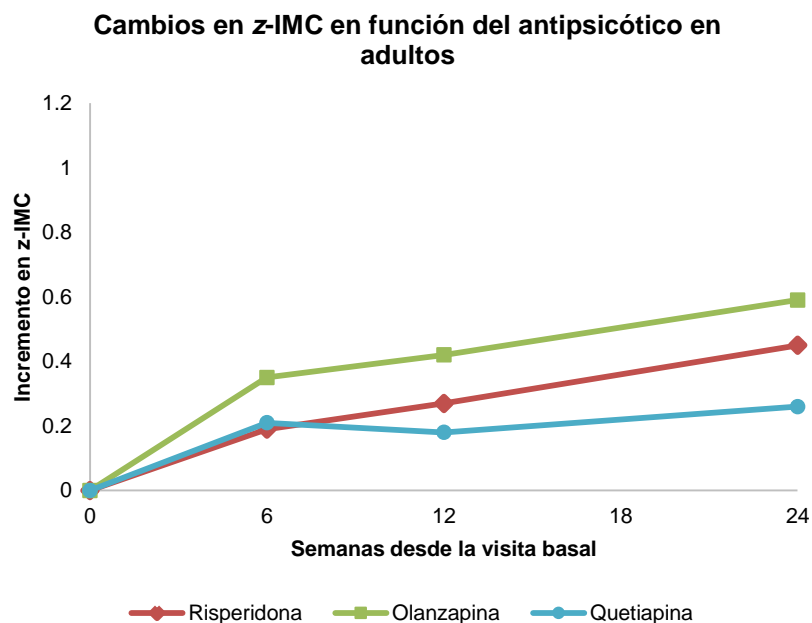


Figura 23. Incrementos en z-IMC en pacientes adultos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por edad, sexo, dosis acumulada de antipsicótico, z-IMC basal, diagnóstico de psicosis y tratamiento psicotrópico concomitante (antidepresivos) y uso de tóxicos durante el seguimiento.

En el grupo de niños y adolescentes se detectó un efecto principal del antipsicótico sobre los cambios en el z-IMC en los modelos ajustados y un efecto significativo de la interacción entre antipsicótico y tiempo. La olanzapina se asoció con incrementos significativamente mayores que la risperidona en las visitas de 12 ($d=0.74$) y 24 semanas ($d=1.31$) y que la quetiapina en las visitas de 12 ($d=0.89$) y de 24 semanas ($d=1.52$). Los niños y adolescentes tratados con risperidona presentaron incrementos significativos entre la visita de 6 semanas y las de 12 ($d=0.27$) y 24 semanas ($d=0.44$). Los niños y adolescentes tratados con olanzapina presentaron incrementos significativos entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.81$), 12 y 24 semanas ($d=0.59$) y de 6 a 24 semanas ($d=1.35$). Los pacientes tratados con quetiapina no presentaron cambios significativos entre ninguna de estas visitas (ver [Figura 24](#)).

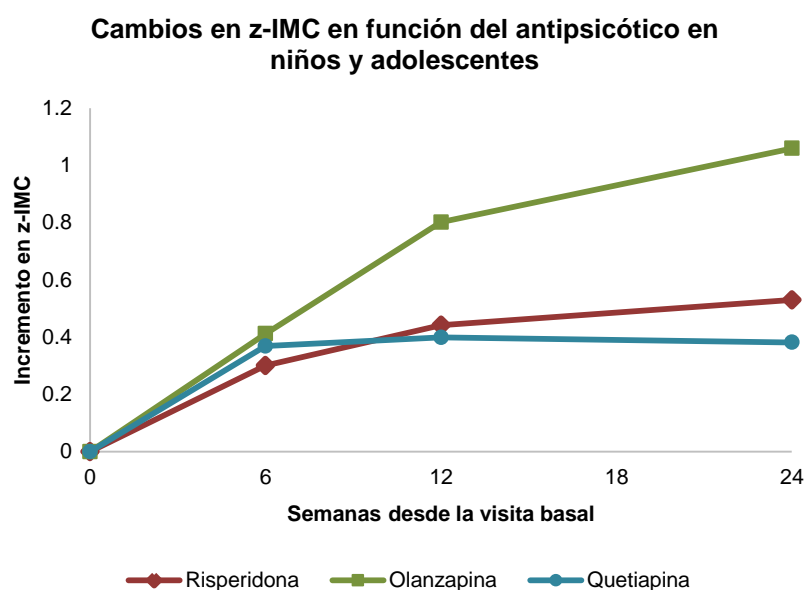


Figura 24. Incrementos en z-IMC en pacientes pediátricos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por edad, sexo, dosis acumulada de antipsicótico, z-IMC basal, diagnóstico de psicosis, comorbilidad psiquiátrica, naïve en la visita basal y tratamiento psicotrópico concomitante (estabilizadores del ánimo, litio, ansiolíticos, estimulantes y anticolinérgicos) y uso de tóxicos durante el seguimiento.

Otros parámetros antropométricos

En el grupo de adultos se detectó un patrón similar para el resto de parámetros antropométricos, con incrementos significativamente mayores durante el seguimiento en el grupo de pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con quetiapina en el peso, IMC, perímetro abdominal y puntuaciones z de perímetro abdominal, con tamaños del efecto en la visita de 24 semanas de $d=0.75$, $d=0.93$, $d=0.87$ y $d=0.88$ respectivamente. No se detectaron diferencias entre la olanzapina y la risperidona ni entre la risperidona y la quetiapina en ninguna visita.

En los pacientes pediátricos también se encontró un patrón similar al detectado para los incrementos en z -IMC, con incrementos significativamente mayores en los pacientes tratados

con olanzapina que en los tratados con risperidona y quetiapina en peso, IMC, perímetro abdominal y puntuaciones z de perímetro abdominal. Los tamaños del efecto en la visita de 24 semanas fueron $d=1.56$, $d=1.20$, $d=2.03$ y $d=1.84$, respectivamente, para la comparación entre olanzapina y quetiapina y de $d=1.02$, $d=0.81$, $d=1.29$ y $d=1.33$, respectivamente, para la comparación entre olanzapina y risperidona. No se detectaron diferencias significativas entre risperidona y quetiapina en ninguna de las visitas.

Parámetros del metabolismo de la glucosa

En el grupo de adultos, en los modelos ajustado no se detectaron diferencias significativas entre los tres antipsicóticos en los cambios longitudinales en glucosa, insulina, HOMA-IR o HbA_{1c} .

En el grupo de niños, se detectaron mayores incrementos en glucosa en los pacientes tratados con risperidona y olanzapina respecto a los tratados con quetiapina en la visita de 12 semanas ($d=0.74$ y $d=0.92$, respectivamente), sin diferencias significativas en el resto de las visitas. Se detectaron mayores incrementos en insulina y HOMA-IR en la visita de 24 semanas en los pacientes tratados con risperidona que en los tratados con quetiapina ($d=0.63$ y $d=0.65$, respectivamente), sin diferencias significativas en el resto de visitas o entre risperidona y olanzapina u olanzapina y quetiapina. En el grupo de pacientes tratados con olanzapina se detectaron mayores descensos en HbA_{1c} que en los pacientes tratados con risperidona y quetiapina en la visita de 12 semanas ($d=-1.02$ y $d=-0.85$, respectivamente), aunque los datos de HbA_{1c} se basan en un bajo número de pacientes tratados con olanzapina y deben ser considerados con cautela.

Parámetros lipídicos

En el grupo de adultos no se detectaron diferencias significativas entre los tres antipsicóticos en los cambios en parámetros lipídicos.

En el grupo de pacientes pediátricos solo se detectó una diferencia significativa en la visita de 6 semanas entre la risperidona y la quetiapina para los cambios en triglicéridos, con mayor incremento en los pacientes tratados con quetiapina en esta visita ($d=0.79$), sin diferencias entre los tres antipsicóticos en el resto de parámetros lipídicos ni en el resto de las visitas.

Hormonas implicadas en la regulación del apetito y la ingesta

En el grupo de adultos, no se detectaron diferencias significativas entre los tres antipsicóticos en ninguna de las visitas para los cambios en los niveles de leptina ni adiponectina. Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de mayor incremento de leptina en los pacientes tratados con olanzapina que en los tratados con risperidona en la visita de 12 semanas ($d=0.59$, $p=.082$).

En el grupo de niños y adolescentes, se detectó un mayor incremento en los niveles de leptina en la visita de 12 semanas en los pacientes tratados con olanzapina que en los tratados con risperidona ($d=1.22$), con una tendencia no significativa hacia mayor incremento en los niveles de leptina en la misma visita en los pacientes tratados con olanzapina respecto a los tratados con quetiapina ($d=1.07$, $p=.061$). No se detectaron diferencias significativas en el resto de visitas ni en los cambios en adiponectina en las comparaciones que pudieron llevarse a cabo (ver [Tabla Suplementaria 13](#)).

Parámetros cardiovasculares

No se detectaron diferencias entre los tres antipsicóticos en los cambios en ningún parámetro cardiovascular en el grupo de pacientes pediátricos y adultos a lo largo del seguimiento.

Diferencias por antipsicótico en el desarrollo de incrementos de z-IMC clínicamente significativos y en la incidencia de complicaciones metabólicas en los pacientes pediátricos y adultos (modelos ajustados)

Las [Tablas Suplementarias 14](#) y [15](#) ofrecen información adicional sobre los análisis comparativos por antipsicótico de la incidencia de complicaciones metabólicas en los pacientes pediátricos y adultos.

En el grupo de adultos, en los análisis ajustados se detectó un efecto principal del antipsicótico para el desarrollo de incrementos de z-IMC clínicamente significativos, sobrepeso, obesidad abdominal y niveles bajos de HDL y una tendencia no significativa para el síndrome metabólico. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron un riesgo significativamente mayor que los tratados con risperidona (OR 2.54, IC 95% [1.04, 6.23]) y quetiapina (OR 3.54, IC 95% [1.11, 11.28]) de desarrollar incrementos de z-IMC clínicamente significativos (ver [Figura 25](#)). Los pacientes tratados con olanzapina también presentaron un riesgo incrementado de desarrollar sobrepeso respecto a los tratados con quetiapina (OR 19.19, IC 95% [2.62, 160.43]; con una tendencia no significativa hacia la presencia de mayor riesgo respecto a risperidona (OR 7.98, IC 95% [0.86, 74.32], p=.078) y de desarrollar obesidad abdominal respecto a los tratados con risperidona (OR 8.40, IC 95% [1.12, 63.25]). Para el desarrollo de niveles bajos de HDL y de síndrome metabólico no se detectó ninguna diferencia significativa entre antipsicóticos en los análisis *post-hoc* pero los

OR sugieren que el riesgo de ambas complicaciones podría estar incrementado en los pacientes tratados con olanzapina respecto a los tratados con quetiapina y risperidona.

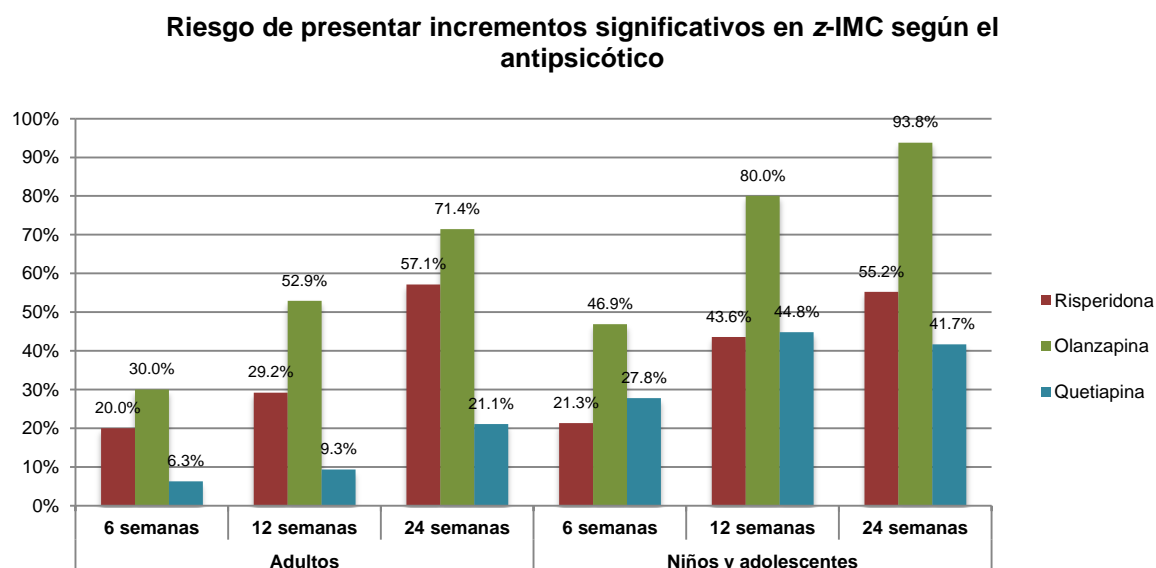


Figura 25. Incrementos de z-IMC clínicamente significativos en los pacientes pediátricos y adultos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina

En el grupo de pacientes pediátricos, se detectó un efecto principal del antipsicótico para los incrementos de z-IMC clínicamente significativos y el sobrepeso, con una tendencia no significativa para la hipertrigliceridemia. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron mayor riesgo de desarrollar incrementos de z-IMC clínicamente significativos que los tratados con risperidona (OR 4.50, IC 95% [1.60, 12.62]) y quetiapina (OR 6.83, IC 95% [2.24, 20.78]), con diferencias significativas entre olanzapina y risperidona en la visita de 12 semanas y entre olanzapina y quetiapina en las visitas de 12 y 24 semanas (ver [Figura 25](#)). En el caso del sobrepeso, se detectó mayor riesgo en los pacientes tratados con olanzapina que en los tratados con risperidona (OR 16.98, IC 95% [1.94, 133.37]), con una tendencia no

significativa hacia la presencia de mayor riesgo en los tratados con quetiapina que en los tratados con risperidona (OR 6.86, IC 95% [0.97, 48.60], $p=.056$). En el caso de la hipertrigliceridemia, no se detectaron diferencias significativas entre los tres antipsicóticos en los análisis *post-hoc*.

Efecto de la edad sobre los cambios en puntuaciones z de IMC durante el seguimiento

Diferencias entre pacientes pediátricos y adultos en los cambios en puntuaciones z de IMC (modelos ajustados)

La [Tabla Suplementaria 16](#) muestra los resultados de los análisis de las diferencias por grupo de edad en los cambios longitudinales en las puntuaciones z de IMC y otros parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares para todos los ASG y para la risperidona, olanzapina y quetiapina por separado.

Considerando todos los ASG en su conjunto, en el modelo ajustado se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad sobre el cambio en puntuaciones z de IMC durante el seguimiento ($F=12.12$, $p<.001$) y un efecto significativo de la interacción entre grupo de edad y tiempo ($F=4.92$, $p=.008$). Los niños presentaron incrementos significativamente mayores que los adultos en la visita de 12 ($d=0.54$) y 24 semanas ($d=0.43$), con una tendencia no significativa en la misma dirección en la visita de 6 semanas ($d=0.18$, $p=.097$). En los niños se detectaron incrementos significativos en z -IMC entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.34$) y de 6 y 24 semanas ($d=0.50$). En adultos se detectó un incremento significativo entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.27$) y entre las de 6 y 24 semanas ($d=0.29$).

En el grupo de los pacientes tratados con risperidona, se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del grupo de edad sobre el cambio en z -IMC durante el seguimiento ($F=3.70$, $p=.056$), con una tendencia no significativa hacia la presencia de valores mayores en niños que en adultos en la visita de 12 semanas ($d=0.46$, $p=.050$) y sin diferencias significativas entre ambos grupos de edad en el resto de visitas (ver [Figura 26](#)).

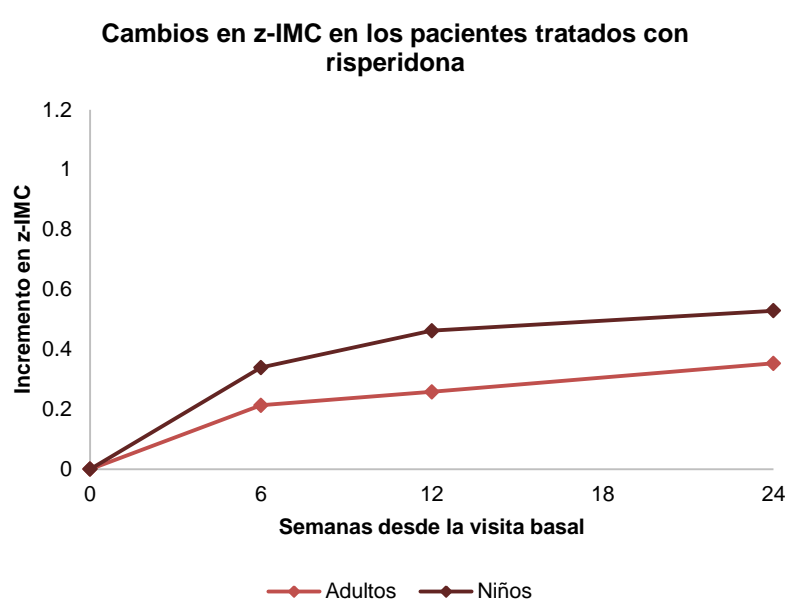


Figura 26. Cambios en z -IMC en los pacientes pediátricos y adultos tratados con risperidona durante el seguimiento

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación Z de IMC basal, diagnóstico de psicosis, tratamiento psicofarmacológico concomitante (antidepresivo, litio) y uso de tóxicos (cannabis y alcohol).

En el grupo de pacientes tratados con olanzapina se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad sobre el cambio en el z -IMC durante el seguimiento ($F=9.56$, $p=.003$) y una interacción significativa entre grupo de edad y tiempo ($F=11.81$, $p<.001$). Los niños presentaron incrementos significativamente mayores que los adultos en la visita de 12 ($d=0.88$) y 24 semanas ($d=1.10$). En los niños se detectaron incrementos significativos en z -

IMC entre la visita de 6 y 12 semanas ($d=0.93$), entre la de 12 y 24 semanas ($d=0.74$) y entre la de 6 y 24 semanas ($d=1.59$); en los adultos se detectó un incremento significativo entre la visita de 12 y 24 semanas ($d=0.44$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.59$) (ver [Figura 27](#)).

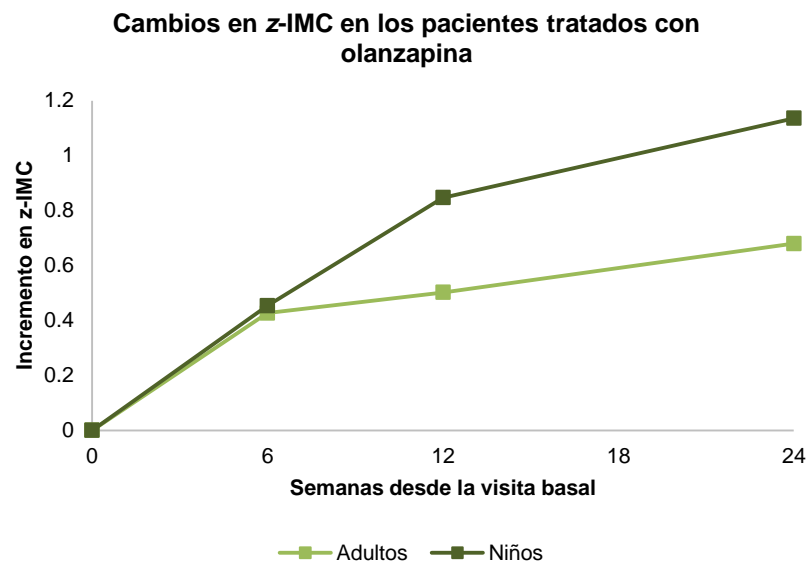


Figura 27. Cambios en z-IMC en pacientes pediátricos y adultos tratados con olanzapina durante el seguimiento

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación z de IMC basal y tratamiento psicotrópico concomitante (estabilizadores del ánimo y anticolinérgicos).

Quetiapina: Se detectó un efecto significativo del grupo de edad sobre los cambios en el peso durante el seguimiento ($F=4.19$, $p=.043$). Los niños mostraron mayores incrementos en z-IMC respecto a la visita basal que los adultos en la visita de 12 semanas ($d=0.62$) (ver [Figura 28](#)).

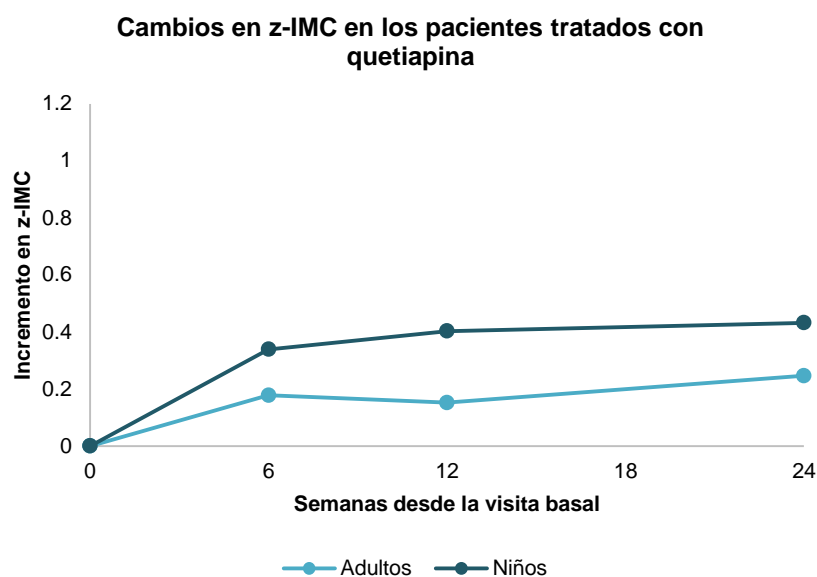


Figura 28. Cambios en z-IMC en pacientes pediátricos y adultos tratados con quetiapina

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación Z de IMC basal, diagnóstico de psicosis y tratamiento psicotrópico concomitante (estabilizadores del ánimo, litio y antidepresivos) y uso de tóxicos (cannabis) durante el seguimiento.

Efecto de la edad como variable cuantitativa en los cambios en puntuaciones z de IMC (modelos ajustados)

Todos los ASG: Se detectó un efecto principal significativo de la edad sobre los cambios en el z-IMC cuando se analizó como variable cuantitativa ($F=9.99$, $p<.001$) y de la interacción entre edad y tiempo ($F=6.99$, $p<.001$) en los modelos ajustados; menores edades se asociarían con mayores incrementos en el z-IMC durante el seguimiento.

Risperidona: Se detectó un efecto principal significativo para la edad cuando se analizó como variable cuantitativa ($F=5.48$, $p=.020$) y un efecto significativo de la interacción entre edad y tiempo ($F=3.31$, $p=.039$); menores edades se asociarían con mayores incrementos en el z-IMC durante el seguimiento.

Olanzapina: Se detectó un efecto principal significativo para la edad cuando se analizó como variable cuantitativa ($F=6.63$, $p=.012$) y de la interacción entre edad y tiempo ($F=5.04$, $p=.008$); las edades menores se asociarían con mayores incrementos en z -IMC durante el seguimiento.

Quetiapina: Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal de la edad ($F=3.51$, $p=.064$) cuando se analizó la edad como variable cuantitativa; menores edades tendrían a asociarse con mayores incrementos en z -IMC durante el seguimiento.

De forma exploratoria, se analizó si el efecto de la edad sobre los cambios en z -IMC podría ser lineal, cuadrático o cúbico en cada uno de los grupos anteriores y se analizó el ajuste de la curva para los modelos ajustados por covariables.

Todos los ASG: El modelo se ajusta a una relación lineal entre la edad y los cambios en z -IMC durante el seguimiento (controlado por posibles variables de confusión). Sin embargo, la varianza total explicada es pequeña (4.1% en la visita de 3 meses, 1.1% en la visita de 6 meses) (ver [Figuras 29](#) y [30](#)).

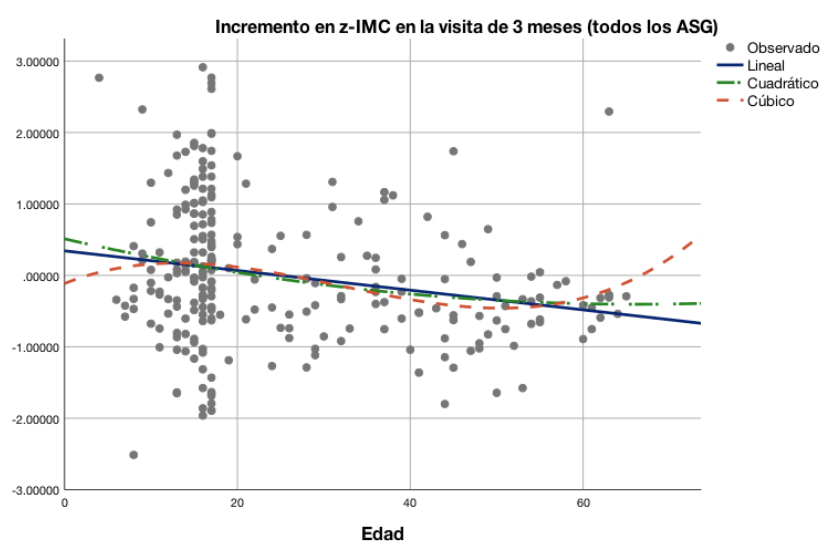


Figura 29. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en el grupo de pacientes tratados con todos los ASG

Residuos estandarizados de z-IMC a 3 meses (ajustados por sexo, diagnóstico de psicosis, naïve en la visita basal, dosis acumulada, z-IMC basal, tratamiento concomitante con antidepresivos, anticolinérgicos y uso de tóxicos o alcohol). R^2 modelo lineal: 0.046, modelo cuadrático: 0.048, modelo cúbico: 0.043.

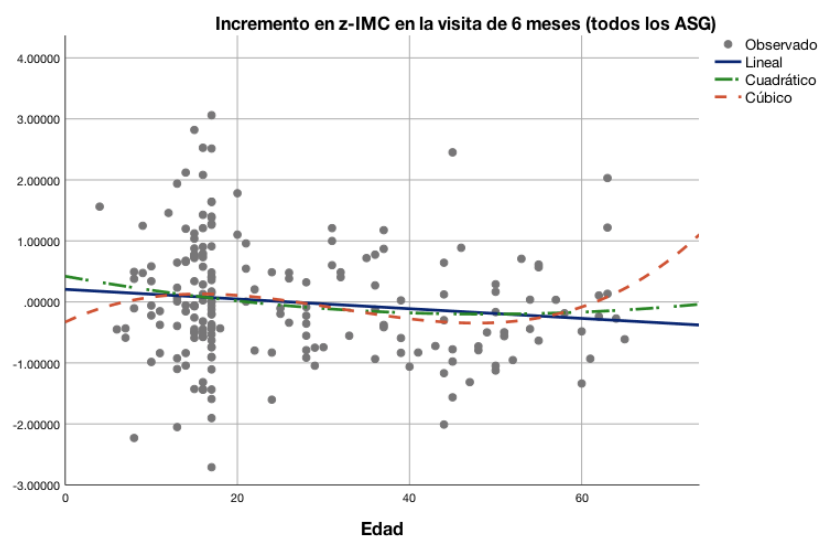


Figura 30. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en el grupo de pacientes tratados con todos los ASG

Residuos estandarizados de z-IMC a 6 meses (ajustados por sexo, diagnóstico de psicosis, naïve en la visita basal, dosis acumulada, z-IMC basal, tratamiento concomitante con antidepresivos, anticolinérgicos y uso de tóxicos y alcohol). R^2 modelo lineal: 0.016, modelo cuadrático: 0.020, modelo cúbico: 0.031.

Risperidona: En el caso de la risperidona, parece que el modelo con mejor ajuste es el que considera la variable edad como una variable cuadrática o cúbica, aunque la varianza explicada por todos los modelos es pequeña. La varianza explicada en el modelo utilizando la edad como variable cuadrática o cúbica es del 4% en la visita de 3 meses y 8% en la visita de 6 meses (ver [Figuras 31 y 32](#)).

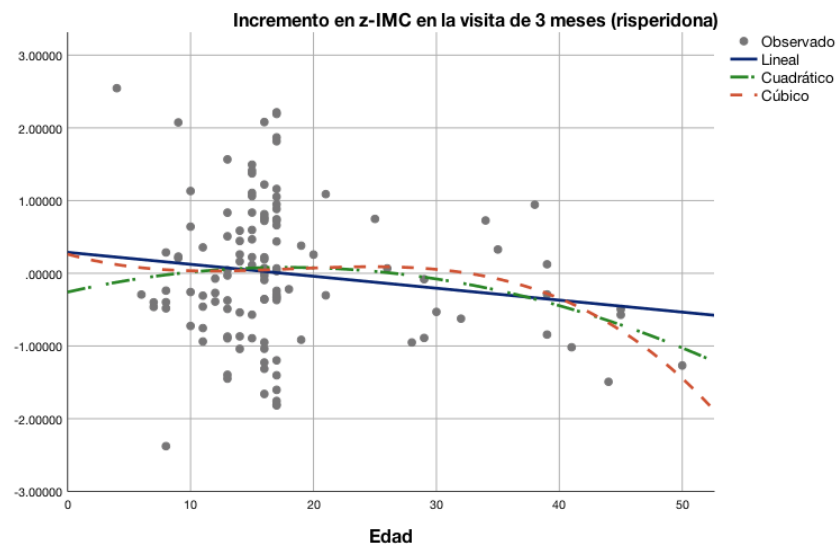


Figura 31. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en el grupo de pacientes tratados con risperidona

Residuos estandarizados de z-IMC a 3 meses (ajustados por sexo, diagnóstico de psicosis, naïve en la visita basal, dosis acumulada, z-IMC basal, tratamiento concomitante con antidepresivos y litio y uso de cualquier tóxico, cannabis o alcohol). R^2 modelo lineal: 0.022, modelo cuadrático: 0.035, modelo cúbico: 0.040.

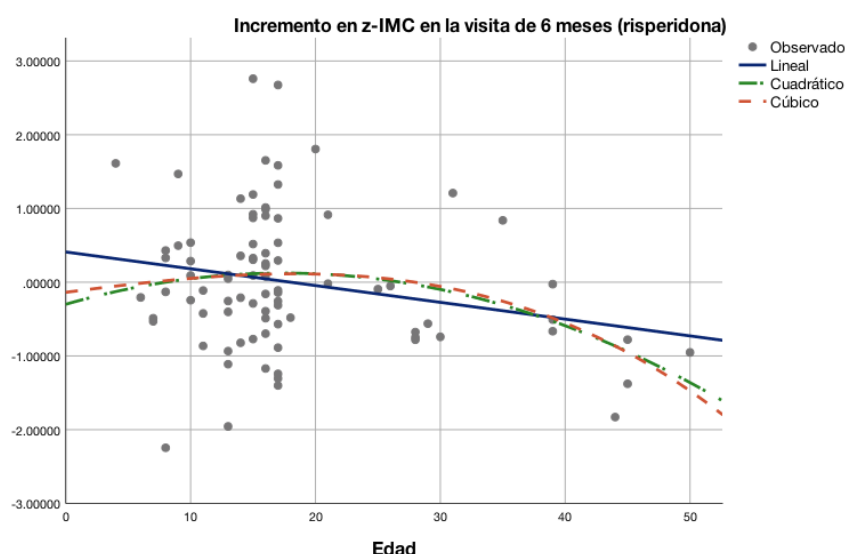


Figura 32. Asociación entre la edad y el incremento en z -IMC en la visita de 24 semanas en el grupo de pacientes tratados con risperidona

Residuos estandarizados de z -IMC a 6 meses (ajustados por sexo, diagnóstico de psicosis, naïve en la visita basal, dosis acumulada, z -IMC basal, tratamiento concomitante con antidepresivos y litio y uso de cualquier tóxico, cannabis o alcohol). R^2 modelo lineal: 0.052, modelo cuadrático: 0.080, modelo cúbico: 0.081.

Olanzapina: El modelo se ajusta a una relación lineal entre la edad y los cambios en z -IMC durante el seguimiento (controlado por posibles variables de confusión). El modelo explicaría 19.4% y 10.7% de la varianza en el incremento de z -IMC en las visitas de 12 y 24 semanas, respectivamente. El modelo introduciendo la edad como variable cuadrática explicaría 24.2% y 11.6% de la varianza en dichas visitas, respectivamente (ver [Figuras 33](#), [34](#) y [35](#)).

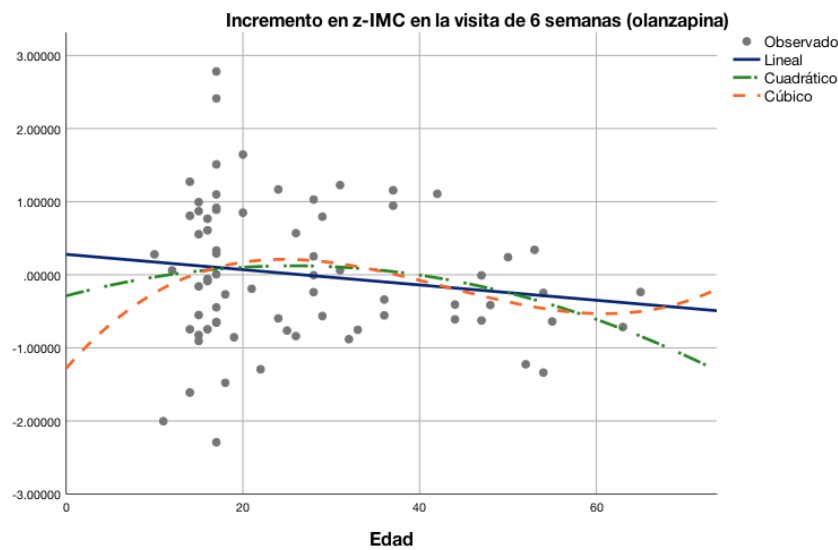


Figura 33. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 6 semanas en el grupo de pacientes tratados con olanzapina

Residuos estandarizados de z-IMC a 6 semanas (ajustados por sexo, dosis acumulada, z-IMC basal, tratamiento concomitante con estabilizadores del ánimo y anticolinérgicos. R^2 modelo lineal: 0.023, modelo cuadrático: 0.038, modelo cúbico: 0.046.

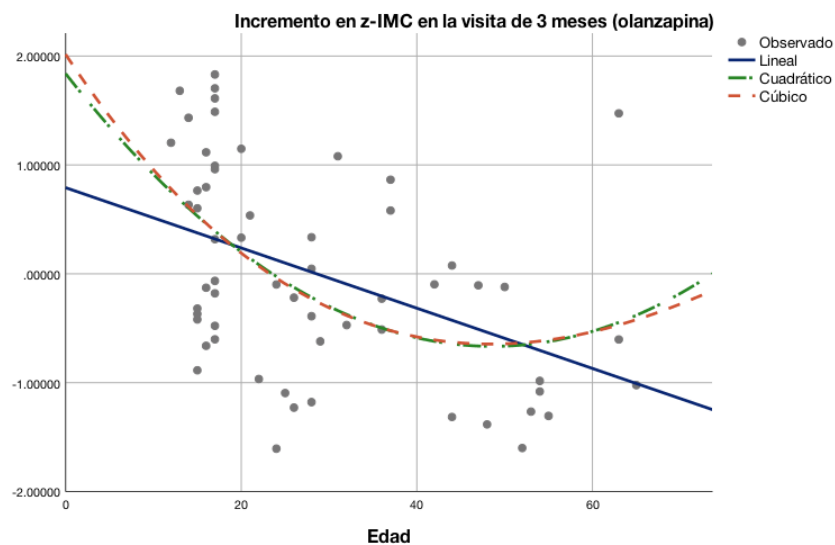


Figura 34. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en el grupo de pacientes tratados con olanzapina

Residuos estandarizados de z-IMC a los 3 meses (ajustados por sexo, dosis acumulada, z-IMC basal, tratamiento concomitante con estabilizadores del ánimo y anticolinérgicos. R^2 modelo lineal: 0.194, modelo cuadrático: 0.242, modelo cúbico: 0.242.

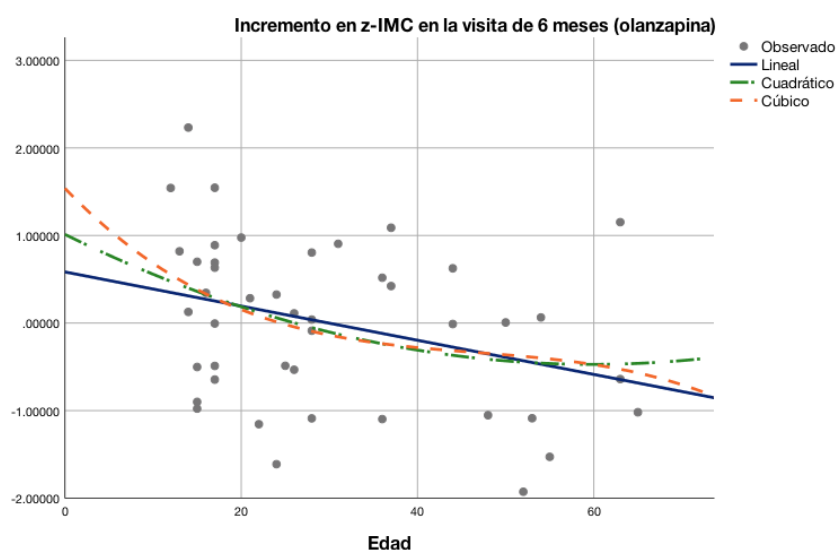


Figura 35. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en el grupo de pacientes tratados con olanzapina

Residuos estandarizados de z-IMC a 6 meses (ajustados por sexo, dosis acumulada, z-IMC basal, tratamiento concomitante con estabilizadores del ánimo y anticolinérgicos. R^2 modelo lineal: 0.107, modelo cuadrático: 0.116, modelo cúbico: 0.118.

Quetiapina: La varianza explicada por todos los modelos es muy baja, por lo que el modelo que incluye la edad como término lineal sería el más adecuado (ver [Figuras 36 y 37](#)).

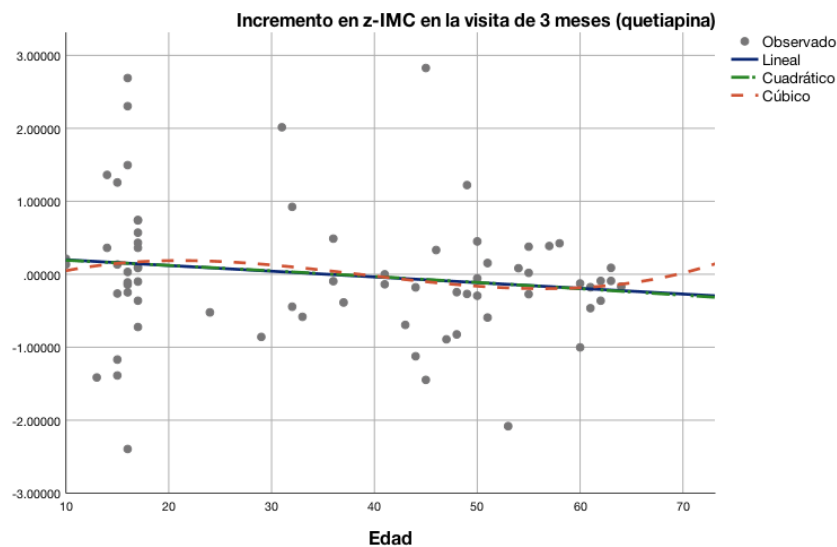


Figura 36. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en el grupo de pacientes tratados con quetiapina

Residuos estandarizados de z-IMC a 3 meses (ajustados por sexo, dosis acumulada, z-IMC basal, tratamiento concomitante con estabilizadores del ánimo, litio y antidepresivos, uso de cualquier tóxico y uso de cannabis. R^2 modelo lineal: 0.023, modelo cuadrático: 0.023, modelo cúbico: 0.026.

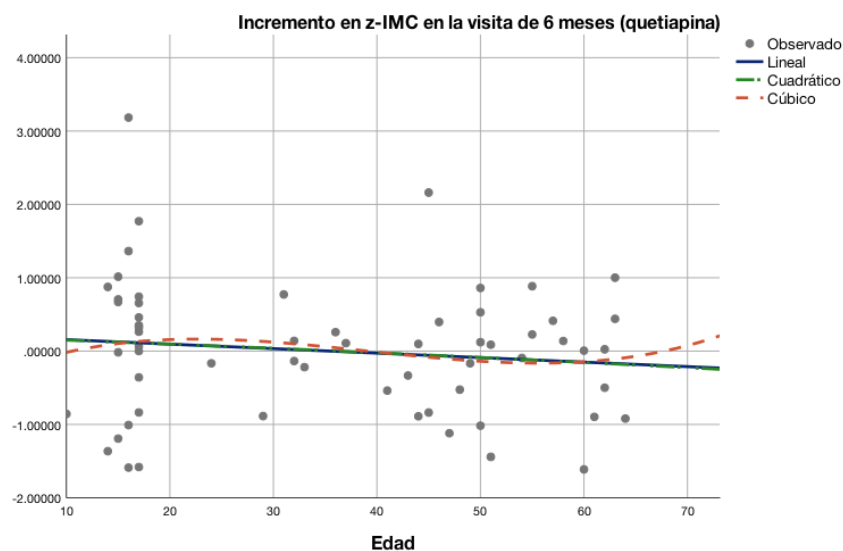


Figura 37. Asociación entre la edad y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en el grupo de pacientes tratados con quetiapina

Residuos estandarizados de z-IMC a 6 meses (ajustados por sexo, dosis acumulada, z-IMC basal, tratamiento concomitante con estabilizadores del ánimo, litio y antidepresivos, uso de cualquier tóxico y uso de cannabis. R^2 modelo lineal: 0.014, modelo cuadrático: 0.014, modelo cúbico: 0.017.

Diferencias en los cambios en puntuaciones z de IMC entre niños y adolescentes en los pacientes tratados con risperidona

Se analizaron las diferencias entre niños (<12 años) y adolescentes únicamente en el grupo de pacientes tratados con risperidona debido al insuficiente tamaño muestral en los grupos de olanzapina y quetiapina para poder efectuar estos análisis. No se detectó un efecto significativo de la variable niño-adolescente en los cambios en z-IMC durante el seguimiento ($F=0.17$, $p=.678$), ni de la interacción entre esta variable y tiempo ($F=1.00$, $p=.370$), ni diferencias significativas entre niños y adolescentes en ninguna de las visitas. En el grupo de niños se detectó un incremento significativo entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.53$). Se detectó también una tendencia no significativa entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.41$). En los adolescentes no se detectaron cambios significativos entre ninguna de estas visitas (ver [Tabla 9](#) y [Figura 38](#)).

Tabla 9: Cambios en z-IMC en niños y adolescentes tratados con risperidona (valores ajustados)

z-IMC	Niños	Adolescentes	Niños vs adolescentes
RISPERIDONA			
Basal-6 semanas	0.26 [0.0, 0.5]	0.39 [0.3, 0.5]	$d=-0.25$, $p=.275$
Basal-12 semanas	0.47 [0.2, 0.7]	0.47 [0.4, 0.6]	$d=-0.00$, $p=.986$
Basal-24 semanas	0.52 [0.3, 0.7]	0.52 [0.4, 0.7]	$d=-0.01$, $p=.974$

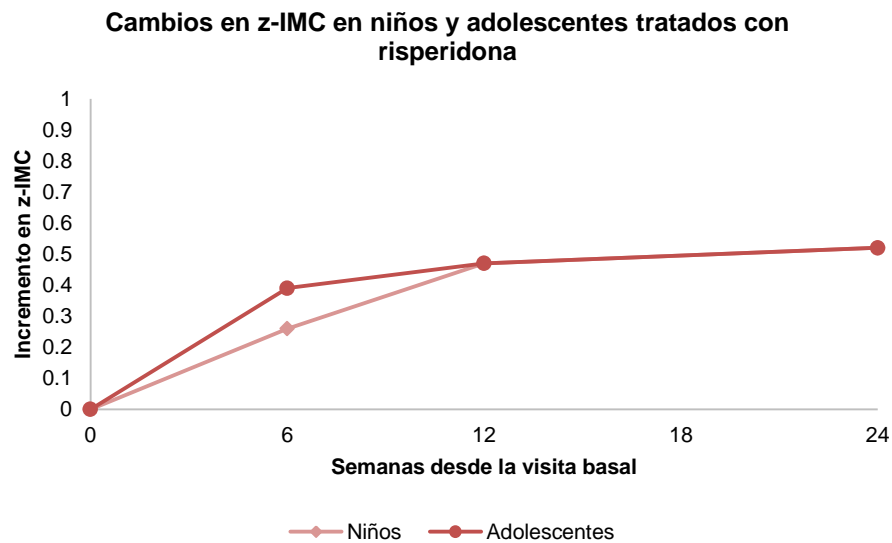


Figura 38. Cambios en z-IMC en niños y adolescentes tratados con risperidona

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación Z de IMC basal, diagnóstico de psicosis, naïve en la visita basal y tratamiento psicofarmacológico concomitante (litio, ansiolíticos y antidepresivos) y uso de tóxicos (cualquier tóxico, tabaco, alcohol y cannabis) durante el seguimiento.

Diferencias en los cambios en puntuaciones z de IMC utilizando tres grupos de edad

Se repitieron los análisis para explorar el efecto de tres grupos de edad (0-15 años, 16-35 años, 36-65 años) sobre los cambios en z-IMC (ver [Tabla 10](#)).

Tabla 10: Cambios en z-IMC por grupo de edad (tres grupos) en pacientes tratados con ASG

z-IMC	0-15 años	16-35 años	36-65 años	0-15 vs 16-35	0-15 vs 36-65	16-35 vs 36-65
TODS LOS ASG						
Basal-6 semanas	0.29 [0.2, 0.4]	0.36 [0.3, 0.4]	0.27 [0.2, 0.4]	d=-0.15, p=.742	d=0.04, p>.999	d=0.19, p>.999
Basal-12 semanas	0.47 [0.4, 0.6]	0.47 [0.4, 0.6]	0.24 [0.1, 0.4]	d=0.00, p>.999	d=0.52, p=.007	d=0.52, p=.004
Basal-24 semanas	0.56 [0.4, 0.7]	0.60 [0.5, 0.7]	0.32 [0.2, 0.4]	d=-0.09, p>.999	d=0.57, p=.009	d=0.61, p=.001
RISPERIDONA						
Basal-6 semanas	0.27 [0.2, 0.4]	0.36 [0.2, 0.5]	0.23 [0.0, 0.5]	d=-0.17, p=.951	d=0.08, p>.999	d=0.26, p>.999
Basal-12 semanas	0.45 [0.3, 0.6]	0.45 [0.3, 0.6]	0.08 [-0.2, 0.4]	d=0.00, p>.999	d=0.79, p=.083	d=0.82, p=.059
Basal-24 semanas	0.49 [0.4, 0.6]	0.60 [0.4, 0.7]	-0.07 [-0.4, 0.3]	d=-0.22, p=.958	d=1.27, p=.007	d=1.41, p<.001
OLANZAPINA						
Basal-6 semanas	0.36 [0.1, 0.6]	0.50 [0.4, 0.6]	0.40 [0.2, 0.6]	d=-0.30, p=.902	d=-0.08, p>.999	d=0.22, p>.999
Basal-12 semanas	0.78 [0.5, 1.0]	0.71 [0.6, 0.9]	0.49 [0.3, 0.7]	d=0.18, p>.999	d=0.70, p=.207	d=0.53, p=.243
Basal-24 semanas	1.05 [0.8, 1.3]	0.88 [0.7, 1.1]	0.69 [0.5, 0.9]	d=0.40, p=.821	d=0.89, p=.088	d=0.46, p=.412
QUETIAPINA						
Basal-6 semanas	0.30 [0.1, 0.5]	0.33 [0.2, 0.5]	0.17 [0.0, 0.3]	d=-0.06, p>.999	d=0.31, p>.999	d=0.37, p=.414
Basal-12 semanas	0.31 [0.1, 0.5]	0.39 [0.2, 0.5]	0.15 [0.0, 0.3]	d=-0.21, p>.999	d=0.40, p=.766	d=0.59, p=.094
Basal-24 semanas	0.31 [0.1, 0.6]	0.47 [0.3, 0.6]	0.24 [0.1, 0.4]	d=-0.41, p=.796	d=0.19, p>.999	d=0.59, p=.146

Todos los ASG: Se detectó un efecto principal significativo de los tres grupos de edad sobre los cambios en el z -IMC y un efecto significativo de la interacción entre grupos de edad y tiempo. En las visitas de 12 y 24 semanas, el grupo de 0-15 años presentó incrementos en z -IMC significativamente mayores que el grupo de 36-65 años ($d=0.52$ y $d=0.57$, respectivamente). El grupo de 16-35 años también presentó incrementos mayores que el grupo de 36-65 años en ambas visitas ($d=0.52$ y $d=0.61$, respectivamente). No se detectaron diferencias significativas entre los grupos de 0-15 y de 16-35 en ninguna visita. El grupo de 0-15 años presentó incrementos significativos entre la visita de 6 y 12 semanas ($d=0.41$, $p<.001$) y entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=0.60$). El grupo de 16-35 años presentó incrementos significativos entre la visita de 6 y 12 semanas ($d=0.24$), entre la visita de 12 y 24 semanas ($d=0.27$) y entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=0.49$). En el grupo de 36-65 años no se detectaron cambios significativos entre estas visitas (ver [Figura 39](#)).

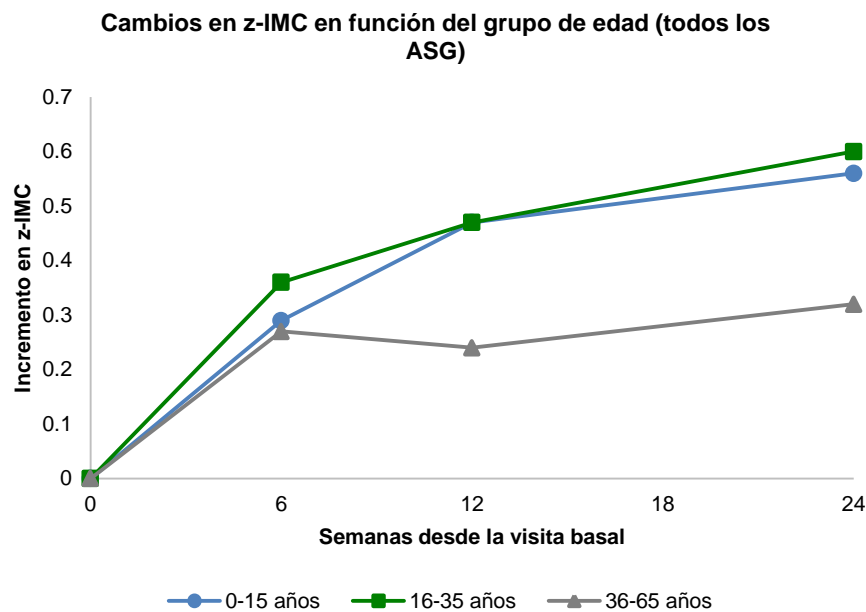


Figura 39. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con todos los ASG utilizando tres grupos de edad

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación Z de IMC basal, diagnóstico de psicosis, naïve en la visita basal y tratamiento psicotrópico concomitante (litio, antidepresivos, anticolinérgicos) y uso de tóxicos y alcohol durante el seguimiento.

Risperidona: Se detectó un efecto principal significativo para los grupos de edad y un efecto significativo de la interacción entre grupos de edad y tiempo. En la visita de 24 semanas, el grupo de 0-15 años presentó incrementos en z-IMC significativamente mayores que el grupo de 36-65 años ($d=1.27$), con una tendencia no significativa en la misma dirección en la visita de 12 semanas ($d=0.79$, $p=.083$). El grupo de 16-35 años también presentó incrementos mayores que el grupo de 36-65 años en la visita de 24 semanas ($d=1.41$), con una tendencia no significativa en la misma dirección en la visita de 12 semanas ($d=0.82$, $p=.059$). No se detectaron diferencias significativas entre los grupos de 0-15 y de 16-35 años en ninguna visita. El grupo de 0-15 años presentó incrementos significativos entre la visita de 6 y 12 semanas ($d=0.36$) y entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=0.44$). El grupo de 16-35 años

presenta incrementos significativos entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=0.47$) con una tendencia no significativa entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.31$, $p=.090$). En el grupo de 36-65 años no se detectaron cambios significativos entre ninguna de estas visitas (ver [Figura 40](#)).

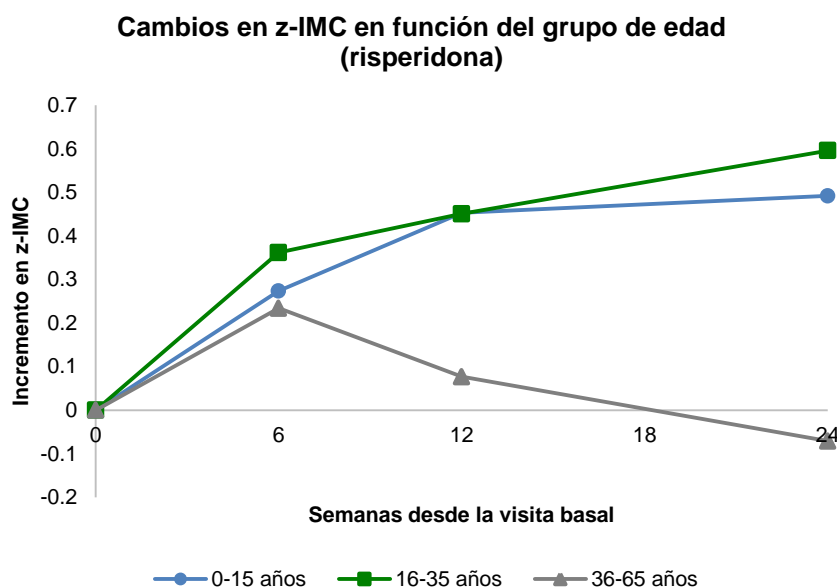


Figura 40. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con risperidona utilizando tres grupos de edad

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación Z de IMC basal, diagnóstico de psicosis, tratamiento psicotrópico concomitante (antidepresivo, litio) y uso de tóxicos (cannabis y alcohol).

Olanzapina: No se detectó un efecto principal significativo para el grupo de edad. Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto de la interacción entre grupo de edad y tiempo ($F=2.16$, $p=.079$). En la visita de 24 semanas, se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de mayor incremento en z-IMC en el grupo de 0-15 años respecto al de 36-65 años ($d=0.40$, $p=.088$), sin diferencias significativas entre los tres grupos de edad en el resto de visitas. El grupo de 0-15 años presentó incrementos significativos entre la visita de 6 y 12 semanas ($d=0.99$) y entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=1.65$). El grupo de

16-35 años presentó incrementos de z -IMC significativos entre la visita de 6 y 12 semanas ($d=0.49$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.87$). En el grupo de 36-65 años se detectó un incremento significativo entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.68$) (ver [Figura 41](#)).

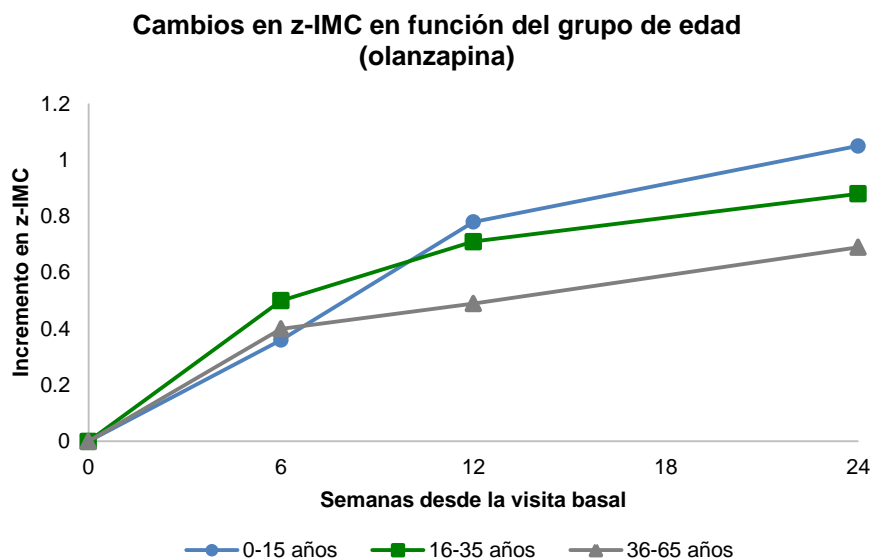


Figura 41. Cambios en z -IMC en los pacientes tratados con olanzapina utilizando tres grupos de edad

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación Z de IMC basal y tratamiento psicotrópico concomitante (estabilizadores del ánimo y anticolinérgicos).

Quetiapina: No se detectó un efecto principal significativo de los grupos de edad sobre los cambios en z -IMC, ni un efecto de la interacción entre grupos de edad y tiempo. Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de mayores incrementos en z -IMC en el grupo de 16-35 años respecto al grupo de 36-65 años en la visita de 12 semanas ($d=0.40$, $p=.094$), sin diferencias significativas entre los tres grupos de edad en el resto de las visitas. No se detectaron cambios significativos entre visitas en ninguno de los tres grupos de edad (ver [Figura 42](#)).

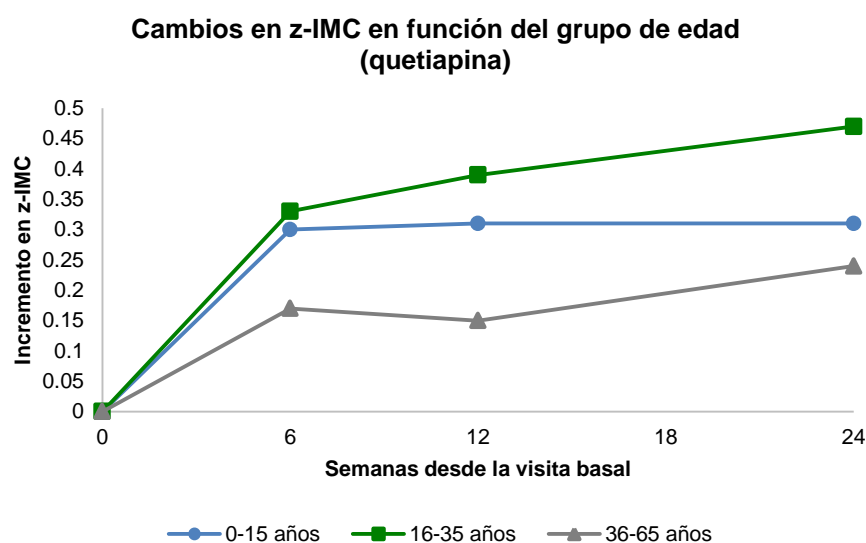


Figura 42. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con quetiapina utilizando tres grupos de edad

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, diagnóstico de psicosis, puntuación Z de IMC basal y tratamiento psicotrópico concomitante (estabilizadores del ánimo y litio) y uso de tóxicos (cualquier tóxico y cannabis).

Diferencias en los cambios en puntuaciones z de IMC utilizando cuatro grupos de edad

La [Tabla 11](#) muestra los resultados de los análisis comparando los cambios en z-IMC en todos los grupos utilizando una categorización de la edad en cuatro grupos.

Tabla 11: Cambios en z-IMC por grupo de edad (cuatro grupos) en pacientes tratados con ASG

z-IMC	0-15 años	16-25 años	26-45 años	46-65 años	0-15 vs 16-25	0-15 vs 26-45	0-15 vs 46-65	16-25 vs 26-45	16-25 vs 46-65	26-45 vs 46-65
TODS LOS ASG										
Basal-6 semanas	0.29 [0.2, 0.4]	0.38 [0.3, 0.5]	0.31 [0.2, 0.4]	0.21 [0.1, 0.4]	$d=-0.20$, $p=.800$	$d=-0.04$, $p>.999$	$d=0.17$, $p>.999$	$d=0.16$, $p>.999$	$d=0.37$, $p=.260$	$d=0.21$, $p>.999$
Basal-12 semanas	0.47 [0.4, 0.6]	0.51 [0.4, 0.6]	0.32 [0.2, 0.4]	0.19 [0.0, 0.3]	$d=-0.08$, $p>.999$	$d=0.36$, $p=.320$	$d=0.65$, $p=.009$	$d=0.43$, $p=.078$	$d=0.72$, $p=.003$	$d=0.29$, $p>.999$
Basal-24 semanas	0.56 [0.4, 0.7]	0.61 [0.5, 0.7]	0.44 [0.3, 0.6]	0.27 [0.1, 0.4]	$d=-0.13$, $p>.999$	$d=0.28$, $p>.999$	$d=0.68$, $p=.019$	$d=0.39$, $p=.218$	$d=0.75$, $p=.004$	$d=0.39$, $p=.608$
RISPERIDONA										
Basal-6 semanas	0.28 [0.2, 0.4]	0.39 [0.3, 0.5]	0.23 [0.0, 0.4]	-	$d=-0.21$, $p=.671$	$d=0.11$, $p>.999$	-	$d=0.33$, $p=.472$	-	-
Basal-12 semanas	0.46 [0.3, 0.6]	0.47 [0.3, 0.6]	0.24 [0.0, 0.5]	-	$d=-0.02$, $p>.999$	$d=0.45$, $p=.365$	-	$d=0.49$, $p=.228$	-	-
Basal-24 semanas	0.50 [0.4, 0.6]	0.60 [0.4, 0.8]	0.27 [0.0, 0.5]	-	$d=-0.21$, $p>.999$	$d=0.49$, $p=.369$	-	$d=0.69$, $p=.055$	-	-
OLANZAPINA										
Basal-6 semanas	0.36 [0.1, 0.6]	0.49 [0.3, 0.7]	0.52 [0.3, 0.7]	0.32 [0.1, 0.6]	$d=-0.28$, $p>.999$	$d=-0.35$, $p>.999$	$d=0.11$, $p>.999$	$d=-0.06$, $p>.999$	$d=0.39$, $p>.999$	$d=0.47$, $p>.999$
Basal-12 semanas	0.78 [0.5, 1.0]	0.78 [0.6, 1.0]	0.59 [0.4, 0.8]	0.38 [0.1, 0.6]	$d=-0.01$, $p>.999$	$d=0.48$, $p>.999$	$d=1.01$, $p=.133$	$d=0.48$, $p=.872$	$d=0.99$, $p=.050$	$d=0.52$, $p>.999$
Basal-24 semanas	1.06	0.97	0.83	0.51	$d=0.23$, $p>.999$	$d=0.56$, $p>.999$	$d=1.39$, $p>.999$	$d=0.34$, $p>.999$	$d=1.13$, $p>.999$	$d=0.77$, $p>.999$

	[0.8, 1.3]	[0.8, 1.2]	[0.6, 1.1]	[0.2, 0.8]	<i>p</i> >.999	<i>p</i> >.999	<i>p</i> =.020	<i>p</i> >.999	<i>p</i> =.035	<i>p</i> =.392
QUETIAPINA										
Basal-6 semanas	0.32 [0.1, 0.5]	0.36 [0.2, 0.5]	0.22 [0.0, 0.4]	0.13 [0.0, 0.3]	<i>d</i> =-0.11, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.25, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.44, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.34, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.55, <i>p</i> =.400	<i>d</i> =0.23, <i>p</i> >.999
Basal-12 semanas	0.32 [0.1, 0.6]	0.44 [0.3, 0.6]	0.20 [0.0, 0.4]	0.11 [-0.1, 0.3]	<i>d</i> =-0.31, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.34, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.51, <i>p</i> =.961	<i>d</i> =0.65, <i>p</i> =.457	<i>d</i> =0.80, <i>p</i> =.086	<i>d</i> =0.21, <i>p</i> >.999
Basal-24 semanas	0.32 [0.1, 0.6]	0.49 [0.3, 0.7]	0.32 [0.1, 0.5]	0.19 [0.0, 0.4]	<i>d</i> =-0.41, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.01, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.32, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.44, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.71, <i>p</i> =.273	<i>d</i> =0.31, <i>p</i> >.999

Todos los ASG: Se detectó un efecto principal de los grupos de edad sobre los cambios en *z*-IMC durante el seguimiento y un efecto significativo de la interacción entre grupos de edad y tiempo. En la visita de 6 semanas, no se detectaron diferencias significativas en el incremento en *z*-IMC entre los cuatro grupos de edad. En la visita de 12 semanas, el grupo de 0 a 15 años y el grupo de 16-25 años presentaron incrementos significativamente mayores que el grupo de 46-65 años (*d*=0.65 y *d*=0.72, respectivamente). Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de mayores incrementos en el grupo de 16-25 años que en el de 26-45 años (*d*=0.43, *p*=.078). En la visita de 24 semanas se detectó un patrón similar. El grupo de 0-15 años presentó incrementos significativamente mayores que el grupo de 46-65 años (*d*=0.68). El grupo de 16-25 años también presentó incrementos significativamente mayores que el grupo de 46-65 años (*d*=0.75). En el grupo de 0-15 años los pacientes presentaron incrementos significativos desde la visita de 6 semanas a las de 12 (*d*=0.41) y 24 semanas (*d*=0.60). En el grupo de 16-25 años se detectó un patrón similar (*d*=0.27 y *d*=0.48, respectivamente). En el grupo de 26-45 años se detectó una tendencia no significativa entre las visitas de 6 y 24 semanas (*d*=0.30, *p*=.063), mientras que en el grupo de 46-65 años no se detectaron cambios significativos entre las visitas de 6, 12 y 24 semanas de seguimiento (ver [Figura 43](#)).

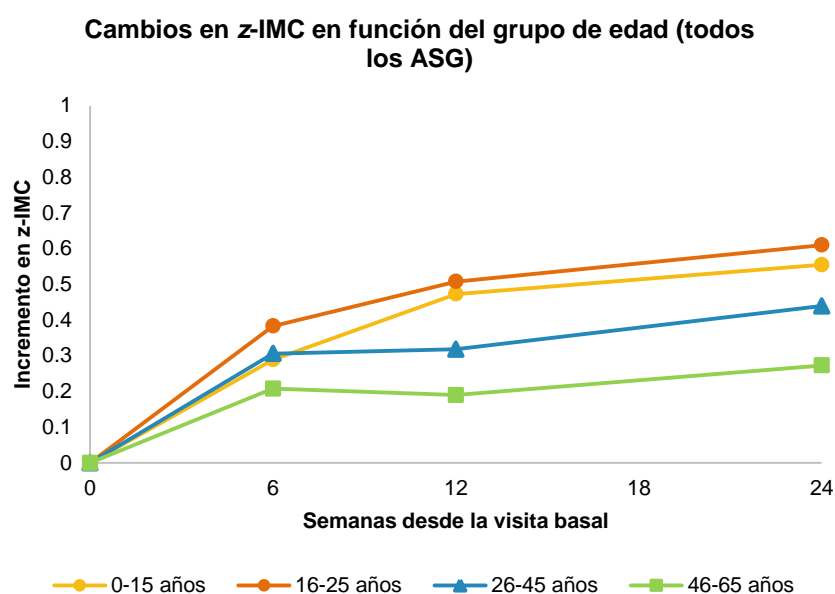


Figura 43. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con todos los ASG utilizando cuatro grupos de edad

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, z-IMC basal, diagnóstico de psicosis, naïve en la visita basal y tratamiento psicotrópico concomitante (litio, antidepresivos, anticolinérgicos) y uso de tóxicos y alcohol durante el seguimiento.

Risperidona: Teniendo en cuenta el bajo número de pacientes en el grupo de pacientes tratados con risperidona con edades entre los 46 y 65 años, se realizaron estos análisis excluyendo ese grupo de edad. Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del grupo de edad sobre los cambios en z-IMC durante el seguimiento ($F=2.60$, $p=.077$). En la visita de 24 semanas, se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de mayor incremento en el grupo de 16-25 años que en el grupo de 26-45 años ($d=0.69$, $p=.055$), sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de edad en el resto de las visitas. En el grupo de 0-15 años se detectaron incrementos significativos de z-IMC entre la visita de 6 semanas y las visitas de 12 ($d=0.35$) y 24 semanas ($d=0.43$). En el grupo de 16-25 años se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento significativo entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.42$, $p=.051$). En el grupo de

25-45 años no se detectaron cambios significativos entre las visitas de 6, 12 y 24 semanas (ver [Figura 44](#)).

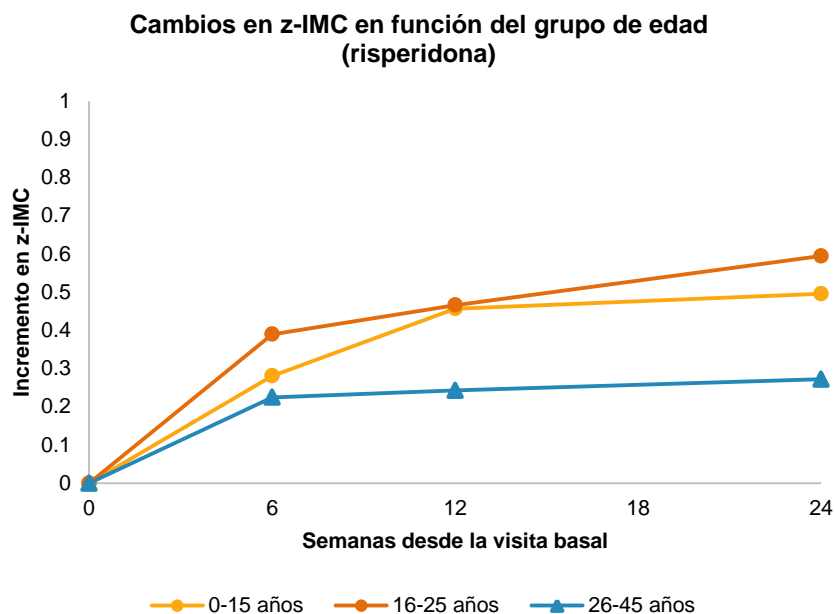


Figura 44. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con risperidona utilizando cuatro grupos de edad¹

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación Z de IMC basal, diagnóstico de psicosis y tratamiento psicotrópico concomitante (litio, antidepresivos) y uso de cualquier tóxico, cannabis y alcohol durante el seguimiento. ¹La muestra para el grupo de 46-65 años fue demasiado pequeña por lo que los análisis se realizan en los tres grupos restantes.

Olanzapina: Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del grupo de edad sobre los cambios en z-IMC durante el seguimiento ($F=2.56$, $p=.062$), con un efecto significativo de la interacción entre grupo de edad y tiempo ($F=2.37$, $p=.035$). En la visita de 12 semanas, se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de mayor incremento en el grupo de 16-25 años respecto al grupo de 46 y 65 años ($d=0.99$, $p=.050$). En la visita de 24 semanas, se detectaron incrementos significativamente mayores en los grupos de 0-15 años ($d=1.39$) y 16-25 años ($d=1.13$) que en el grupo de 46-65 años. En el grupo de 0-15 años se detectaron incrementos significativos de z-IMC entre la

visita de 6 semanas y las visitas de 12 ($d=1.01$) y 24 semanas ($d=1.69$). En el grupo de 16-25 años se detecta el mismo patrón, con diferencias entre las visitas de 6 semanas y las de 12 y 24 ($d=0.69$ y $d=1.12$, respectivamente). En el grupo de 25-45 años se detectó un incremento significativo entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.74$) y una tendencia no significativa en la misma dirección entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.59$, $p=.055$). En el grupo de 46-65 años no se detectó un incremento significativo entre las visitas de 6, 12 y 24 semanas (ver [Figura 45](#)).

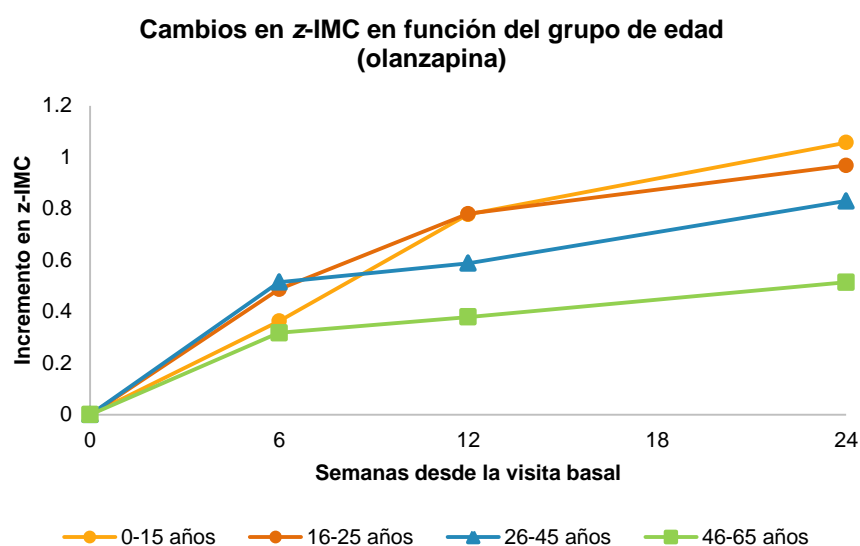


Figura 45. Cambios en z-IMC en los pacientes tratados con olanzapina utilizando cuatro grupos de edad

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación Z de IMC basal y tratamiento psicotrópico concomitante (estabilizadores del ánimo, anticolinérgicos) durante el seguimiento.

Quetiapina: No se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad sobre los cambios en z-IMC durante el seguimiento, ni de la interacción entre grupo de edad y tiempo. En la visita de 12 semanas, se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un mayor incremento en el grupo de 16-25 años respecto al grupo de 46 y 65 años ($d=0.80$, $p=.086$). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos

de edad en el resto de visitas ni se detectaron incrementos significativos en z -IMC entre las visitas de 6, 12 y 24 semanas en ninguno de los grupos de edad (ver [Figura 46](#)).

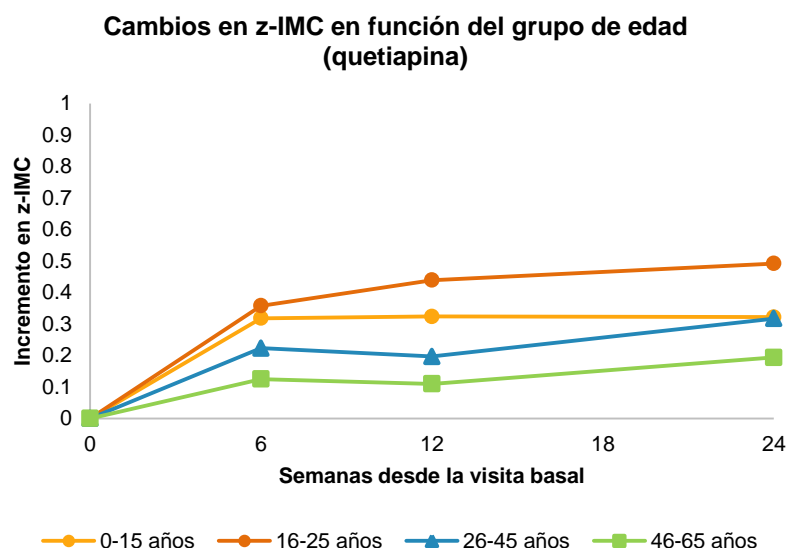


Figura 46. Cambios en z -IMC en los pacientes tratados con quetiapina utilizando cuatro grupos de edad

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación Z de IMC basal, diagnóstico de psicosis, tratamiento psicotrópico concomitante (litio, estabilizadores del ánimo) y uso de cualquier tóxico o cannabis durante el seguimiento.

Diferencias por grupo de edad en los cambios en puntuaciones z de IMC en en la muestra con adherencia en todas las visitas (análisis de sensibilidad)

Se realizó un análisis de sensibilidad comparando los cambios en z -IMC entre los pacientes pediátricos y adultos en la muestra con buena adherencia en todas las visitas (es decir, ninguna visita con HPLC negativo en los pacientes que tienen esa información disponible). De los 131 pacientes adultos con HPLC disponible, 101 presentaron buena adherencia; de los 112 pacientes pediátricos con HPLC disponible, 98 presentaron buena adherencia en todas las visitas (ver [Tabla 12](#)).

Tabla 12: Cambios de z-IMC en pacientes pediátricos y adultos con buena adherencia en todas las visitas

z-IMC	Adultos	Niños	Adultos vs niños
TODOS LOS ASG	n=101	n=98	
Basal-6 semanas	0.27 [0.2, 0.3]	0.35 [0.3, 0.4]	$d=0.24, p=.058$
Basal-12 semanas	0.28 [0.2, 0.4]	0.51 [0.4, 0.6]	$d=0.67, p=.002$
Basal-24 semanas	0.39 [0.3, 0.5]	0.58 [0.5, 0.7]	$d=0.55, p=.002$
RISPERIDONA	n=28	n=63	
Basal-6 semanas	0.18 [0.0, 0.4]	0.35 [0.2, 0.5]	$d=0.33, p=.131$
Basal-12 semanas	0.25 [0.0, 0.5]	0.45 [0.3, 0.6]	$d=0.41, p=.115$
Basal-24 semanas	0.29 [0.0, 0.5]	0.64 [0.5, 0.8]	$d=0.74, p=.011$
OLANZAPINA	n=29	n=10	
Basal-6 semanas	0.42 [0.3, 0.6]	0.60 [0.3, 0.9]	$d=0.44, p=.264$
Basal-12 semanas	0.50 [0.3, 0.7]	0.90 [0.6, 1.2]	$d=1.06, p=.012$
Basal-24 semanas	0.72 [0.5, 0.9]	1.14 [0.8, 1.5]	$d=1.06, p=.025$
QUETIAPINA	n=39	n=21	
Basal-6 semanas	0.26 [0.1, 0.4]	0.45 [0.3, 0.6]	$d=0.48, p=.095$
Basal-12 semanas	0.19 [0.1, 0.3]	0.42 [0.2, 0.6]	$d=0.60, p=.065$
Basal-24 semanas	0.22 [0.1, 0.4]	0.36 [0.2, 0.6]	$d=0.36, p=.282$

Todos los ASG: Se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad sobre los cambios en el z-IMC ($F=9.67, p=.002$). Los niños presentaron mayores incrementos que los adultos en la visita de 12 ($d=0.67$) y 24 semanas ($d=0.55$), con una tendencia no significativa en la misma dirección en la visita de 6 semanas ($d=0.24$). Los niños presentaron un incremento significativo en z-IMC entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.73$), con una tendencia no significativa entre las visitas de 6 y 12 semanas en la misma dirección ($d=0.50$). En el grupo de adultos no se detectaron cambios estadísticamente significativos.

Risperidona: Se detectó un efecto principal significativo para el grupo de edad sobre los cambios en z-IMC ($F=5.05, p=.027$). Los niños presentaron incrementos en z-IMC significativamente mayores que los adultos en la visita de 24 semanas ($d=0.74$). En los niños se detectaron incrementos significativos entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.39$) y entre la de 6 y 24 semanas ($d=0.55$). En el grupo de adultos no se detectaron cambios estadísticamente significativos entre estas visitas.

Olanzapina: Se detectó un efecto principal significativo para el grupo de edad sobre los cambios en z -IMC durante el seguimiento ($F=5.18$, $p=.028$). Los niños presentaron incrementos significativamente mayores que los adultos en las visitas de 12 ($d=1.06$) y 24 semanas ($d=1.06$). Los niños presentaron incrementos significativos en z -IMC entre la visita de 6 semanas y las de 12 semanas ($d=0.75$) y 24 semanas ($d=1.45$); en adultos se detectó un incremento significativo entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.60$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.74$).

Quetiapina: Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del grupo de edad ($F=2.87$, $p=.096$). Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de mayores incrementos en z -IMC en niños que en adultos en las visitas de 6 semanas ($d=0.48$, $p=.095$) y 12 semanas ($d=0.60$, $p=.065$) de seguimiento respecto a la visita basal. En ninguno de los dos grupos de edad se detectaron cambios estadísticamente significativos en z -IMC entre estas visitas.

Efecto de la edad sobre el riesgo de desarrollar incrementos de z -IMC clínicamente significativo durante el seguimiento (modelos ajustados)

La [Tabla 13](#) y la [Figura 47](#) muestran la frecuencia de pacientes pediátricos y adultos que presentan incrementos en las puntuaciones z de IMC clínicamente significativas (≥ 0.5) durante el seguimiento. La [Tabla Suplementaria 17](#) incluye información adicional sobre estos análisis.

Tabla 13: Frecuencia de pacientes pediátricos y adultos que experimentan incrementos de z-IMC clínicamente significativos durante el seguimiento

Incremento significativo en z-IMC	Niños y adolescentes	Adultos	OR [IC 95%]	p	aOR ¹ [IC 95%]	p
TODOS LOS ASG						
6 semanas	51 (26.3%)	24 (18.2%)	1.60 [0.93, 2.77]	.089	1.76 [0.98, 3.16]	.059
12 semanas	80 (50.0%)	31 (29.2%)	2.42 [1.44, 4.07]	.001	2.74 [1.52, 4.93]	.001
24 semanas	65 (58.6%)	42 (46.2%)	1.46 [0.87, 2.45]	.080	1.60 [0.85, 3.04]	.146
RISPERIDONA						
6 semanas	26 (21.3%)	7 (20.0%)	1.08 [0.43, 2.76]	.867	1.63 [0.60, 4.44]	.336
12 semanas	44 (43.6%)	7 (29.2%)	1.87 [0.71, 4.92]	.201	3.48 [1.21, 9.99]	.021
24 semanas	37 (55.2%)	12 (57.1%)	0.93 [0.34, 2.49]	.877	2.03 [0.64, 6.44]	.228
OLANZAPINA						
6 semanas	15 (46.9%)	12 (30.0%)	2.06 [0.78, 5.43]	.144	2.30 [0.85, 6.22]	.102
12 semanas	20 (80.0%)	18 (52.9%)	3.56 [1.08, 11.68]	.037	3.64 [1.08, 12.21]	.037
24 semanas	15 (93.8%)	20 (71.4%)	6.00 [0.68, 53.29]	.108	6.57 [0.72, 59.94]	.095
QUETIAPINA						
6 semanas	10 (27.8%)	3 (6.3%)	5.77 [1.45, 22.88]	.013	3.42 [0.73, 16.03]	.118
12 semanas	13 (44.8%)	4 (9.3%)	7.92 [2.24, 28.00]	.001	5.57 [1.27, 24.50]	.023
24 semanas	10 (41.7%)	8 (21.1%)	2.68 [0.87, 8.25]	.086	2.01 [0.47, 8.60]	.346

¹Modelos ajustados por sexo, dosis acumulada, z-IMC basal y variables asociadas significativamente con la variable resultado en los análisis bivariantes.

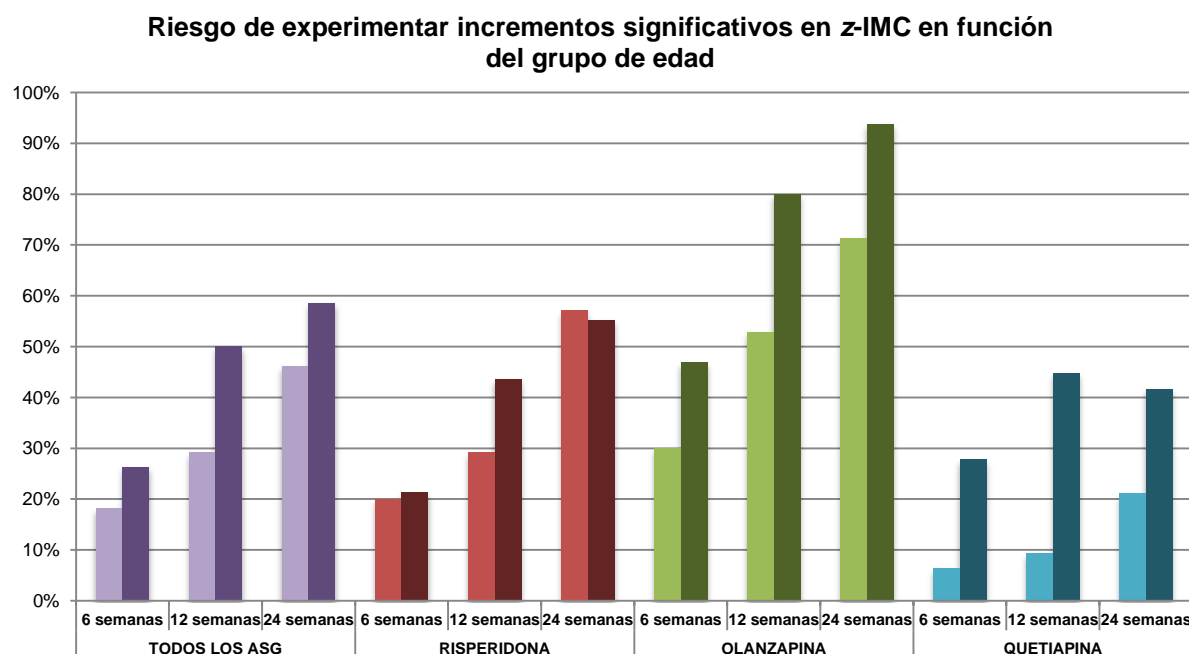


Figura 47. Porcentaje de pacientes que desarrollan incrementos clínicamente significativos en z-IMC en función del grupo de edad

Incremento significativo definido como aumento en z-IMC (≥ 0.5). Para cada fármaco, en color más oscuro se señalan los datos correspondientes a niños y adolescentes y el más claro los resultados en adultos.

Todos los ASG: En los análisis ajustados por covariables se detectó un efecto principal del grupo de edad (Wald $\chi^2=13.26$, $p<.001$). El riesgo estaría incrementado en el grupo de niños y adolescentes (OR 1.98, IC 95% [1.37, 2.85]), con diferencias significativas en la visita de 12 semanas (OR 2.74, IC 95% [1.52, 4.93], $p=.001$) y una tendencia no significativa en la misma dirección en la visita de 6 semanas. También se detectó un efecto significativo de la edad como variable continua en los análisis ajustados por covariables (Wald $\chi^2=16.31$, $p<.001$). Las personas más jóvenes tendrían mayor riesgo de presentar incrementos de z-IMC clínicamente significativos durante el seguimiento (B -0.02, IC 95% [-0.05, -0.00]).

Risperidona: En los análisis ajustados por covariables, se detectó un efecto significativo del grupo de edad sobre el riesgo de desarrollar incrementos de z-IMC clínicamente significativos (Wald $\chi^2=5.69$, $p=.017$). Se detectó mayor riesgo en el grupo de niños (OR 2.26, IC 95% [1.16, 4.42]), con una diferencia significativa entre ambos grupos de edad en la visita de 12 semanas. También se detectó un efecto principal significativo de la edad como variable continua en los análisis ajustados por covariables (Wald $\chi^2=5.35$, $p=.021$), los pacientes de menor edad presentarían mayor riesgo de desarrollar incrementos de z-IMC clínicamente significativos durante el seguimiento (B=-0.06, IC 95% [-0.12, -0.00]).

Olanzapina: En los análisis ajustados por covariables se detectó un efecto significativo del grupo de edad (Wald $\chi^2=8.33$, $p=.004$), con mayor riesgo en el grupo de niños y adolescentes (OR 3.80, IC 95% [1.53, 9.41]). Se detectó una diferencia significativa en la visita de 12 semanas (OR 3.64, IC 95% [1.08, 12.21], $p=.037$), con una tendencia no significativa en la misma dirección en la visita de 24 semanas. También se detectó un efecto significativo de la edad como variable continua en los análisis ajustados por covariables (Wald $\chi^2=9.96$,

$p=.002$), los pacientes más jóvenes tendrían mayor riesgo de presentar incrementos de z -IMC clínicamente significativos.

Quetiapina: En los análisis ajustados por covariables se detectó un efecto significativo del grupo de edad (Wald $\chi^2=5.86$, $p=.015$). El riesgo sería mayor en el grupo de niños y adolescentes (OR 3.37, IC 95% [1.26, 9.02]), con diferencias significativas en la visita de 12 semanas (OR 5.57, IC 95% [1.27, 24.50], $p=.023$). También se detectó un efecto significativo de la edad como variable continua en los análisis ajustados por covariables (Wald $\chi^2=7.38$, $p=.007$).

Efecto de la edad sobre los cambios en otros parámetros antropométricos (modelos ajustados)

La [Tabla Suplementaria 16](#) muestra los análisis ajustados comparando ambos grupos de edad para los parámetros antropométricos, metabólicos, hormonales y cardiovasculares.

- Todos los ASG: Se detectó un efecto principal del grupo de edad para los cambios en el peso, el IMC, el perímetro abdominal y las puntuaciones z de perímetro abdominal. En el caso del peso y el IMC también se detectó una interacción significativa entre grupo de edad y tiempo. Se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos de edad en todos los parámetros antropométricos en las visitas de 12 y 24 semanas. En el caso de los cambios en puntuaciones z de perímetro abdominal también se detectó una diferencia significativa en la visita de 6 semanas. Los niños presentaron mayores incrementos que los adultos, con tamaños del efecto en la visita de 24 semanas de: peso: $d=0.72$, IMC: $d=0.51$, perímetro abdominal: $d=0.55$ y puntuaciones z de perímetro abdominal: $d=0.74$. También

- se detectó un efecto principal significativo de la edad y un efecto significativo de la interacción entre edad y tiempo para todos los parámetros cuando se analizó la edad como variable cuantitativa; los pacientes más jóvenes presentarían mayores incrementos en estos parámetros durante el seguimiento.
- **Risperidona:** Se detectó un efecto significativo del grupo de edad para el peso, con mayores incrementos en el peso en el grupo de niños y adolescentes y diferencias significativas en la visita de 24 semanas ($d=0.71$). Se detectó una tendencia no significativa para el efecto del grupo de edad sobre los cambios en IMC, con mayor incremento en el grupo de pacientes pediátricos en la visita de 24 semanas ($d=0.49$). Para el perímetro abdominal y puntuaciones z de perímetro abdominal se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad, con mayores incrementos en el grupo de niños y adolescentes que en el de adultos en todas las visitas y tamaños del efecto en la visita de 24 semanas de $d=0.79$ y $d=0.94$, respectivamente. También se detectó un efecto significativo de la edad como variable cuantitativa sobre todas las variables antropométricas.
 - **Olanzapina:** Se detectó un efecto significativo del grupo de edad para el peso, con mayores incrementos en el grupo de niños y adolescentes y diferencias significativas entre ambos grupos de edad en las visitas de 12 ($d=0.64$) y 24 semanas ($d=0.93$). Se detectó una interacción significativa entre grupo de edad y tiempo para el IMC, con mayores incrementos en el grupo de niños y adolescentes en las visitas de 12 ($d=0.51$) y 24 semanas ($d=0.85$). Para el perímetro abdominal también se detectó un efecto significativo de la interacción entre grupo de edad y tiempo. En los niños y adolescentes se detectaron mayores incrementos en la visita de 24 semanas ($d=1.36$) que en los adultos. Para las puntuaciones z de perímetro abdominal se detectó un efecto principal significativo del

grupo de edad y de la interacción entre grupo de edad y tiempo, con mayores incrementos en el grupo de niños y adolescentes en las visitas de 12 ($d=0.88$) y 24 semanas ($d=2.07$). Se detectó un efecto significativo de la edad como variable cuantitativa y/o de la interacción entre edad y tiempo para todas las variables antropométricas, .

- Quetiapina: Se detectó un efecto significativo del grupo de edad para el peso e IMC, con mayores incrementos en el grupo de niños y adolescentes que en el de adultos, y diferencias significativas entre ambos grupos de edad en las visitas de 12 (peso: $d=0.66$; IMC: $d=0.54$) y 24 semanas (peso: $d=0.78$, IMC: $d=0.64$). También se detectó un efecto significativo de la edad sobre los cambios en peso e IMC cuando se analizó como variable cuantitativa. No se detectó un efecto significativo del grupo de edad o de la interacción entre grupo de edad y tiempo ni de la edad o la interacción entre edad y tiempo para los cambios en perímetro abdominal y puntuaciones z de perímetro abdominal en los pacientes tratados con quetiapina.

Efecto de la edad sobre los cambios en parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa (modelos ajustados)

- Todos los antipsicóticos: No se detectó un efecto principal del grupo de edad ni diferencias significativas entre ambos grupos de edad en ninguno de los parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa en ninguna de las visitas. Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de mayor incremento en insulina en el grupo de adultos en la visita de 12 semanas ($d=0.25$, $p=.068$). Tampoco se detectó un efecto significativo de la edad sobre estas variables cuando se analizó su efecto como variable cuantitativa.

- Risperidona: Se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad sobre los cambios en la glucosa, con mayores incrementos en el grupo de niños a lo largo del seguimiento y diferencias significativas en las visitas de 12 ($d=0.64$) y 24 semanas ($d=0.64$) (ver [Figura 48](#)). También se detectó un efecto significativo de la edad cuando se analizó como variable cuantitativa, con mayores incrementos de glucosa en los pacientes más jóvenes durante el seguimiento. No se detectó un efecto principal significativo para el grupo de edad ni para la edad como variable cuantitativa sobre los cambios en insulina y HOMA-IR. Para HbA_{1c} se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de una interacción entre grupo de edad y tiempo ($p=.091$); los adultos tenderían a presentar mayor incremento en la visita de 6 semanas que los niños ($d=0.46$, $p=.090$), sin diferencias significativas en el resto de visitas. No se detectó un efecto significativo de la edad cuando se analizó como variable cuantitativa sobre los cambios en HbA_{1c}.

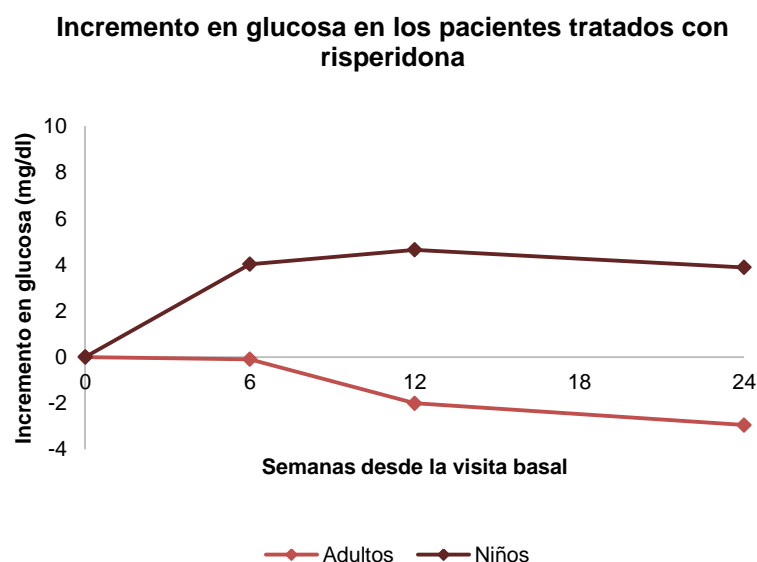


Figura 48. Cambios en glucosa en pacientes pediátricos y adultos tratados con risperidona

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación z de glucosa basal, días de exposición en la visita basal y uso de ansiolíticos durante el seguimiento.

- Olanzapina: No se detectó un efecto principal del grupo de edad sobre los cambios en la glucosa ni diferencias significativas entre ambos grupos de edad en ninguna de las visitas. Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto de la edad como variable cuantitativa ($p=.053$), con mayores incrementos asociados a menor edad (ver [Figura 49](#)). No se detectó un efecto significativo del grupo de edad ni de la edad como variable cuantitativa para los cambios en la insulina. Para los cambios en HOMA-IR no se detectó un efecto significativo del grupo de edad, pero se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal de la edad como variable continua ($p=.056$); menores edades tenderían a asociarse con mayores incrementos en HOMA-IR. En el caso de la HbA_{1c} se detectó un efecto principal de la edad, con menores incrementos en el grupo de niños y adolescentes en todas las visitas (6 semanas: $d=-1.04$, 12 semanas: $d=-0.89$, 24 semanas: $d=-0.79$). También se detectó un efecto significativo de la edad como variable continua en la misma dirección.

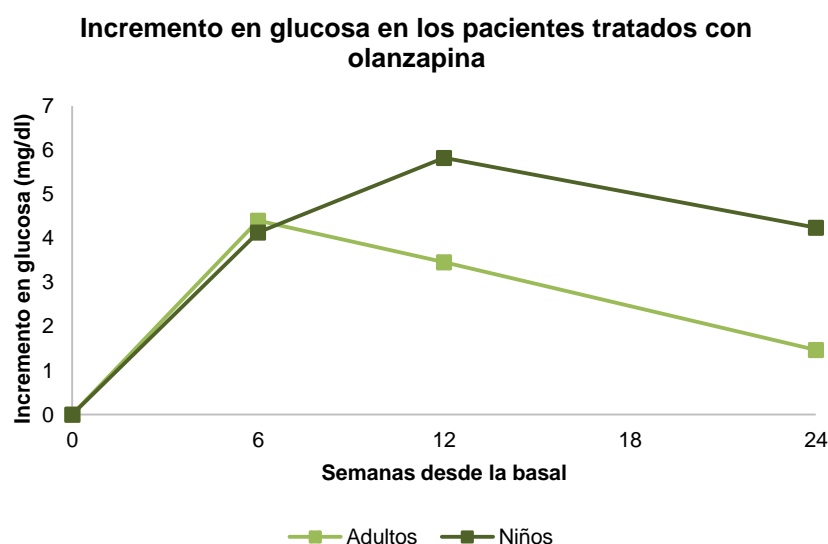


Figura 49. Cambios en glucosa en pacientes pediátricos y adultos tratados con olanzapina

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación z de glucosa basal, días de exposición en la visita

basal, uso de litio, estabilizadores del ánimo y ansiolíticos y consumo de anfetaminas y cannabis durante el seguimiento.

Teniendo en cuenta que el tamaño muestral de los pacientes pediátricos tratados con olanzapina con valores disponibles de insulina, HOMA-IR y HbA_{1c} en la visita de 6 semanas es pequeño, se repitieron los análisis para estos parámetros incluyendo solo las visitas de 12 y 24 semanas. Se detectó un patrón similar al reportado cuando también se incluyó la visita de 6 semanas, con tamaños del efecto comparables, para los análisis de HbA_{1c} y HOMA-IR. En el caso de la insulina se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del grupo de edad, con una tendencia no significativa hacia la presencia de mayor incremento en el grupo de pacientes pediátricos en la visita de 12 semanas ($d=0.59$, $p=.052$).

- Quetiapina: Se detectó una tendencia no significativa para el efecto del grupo de edad sobre los cambios en la glucosa ($p=.053$). Los adultos tenderían a presentar mayores incrementos que los niños durante el seguimiento, con diferencias significativas en la visita de 12 semanas ($d=0.63$) y una tendencia no significativa en la misma dirección en la visita de 24 semanas ($d=0.59$, $p=.051$) (ver [Figura 50](#)). También se detectó un efecto significativo de la edad como variable cuantitativa; los pacientes de mayor edad tendería a presentar mayores incrementos de glucosa. Se detectó una tendencia no significativa para el grupo de edad sobre los cambios en la insulina ($p=.067$). Los adultos también tenderían a presentar mayores incrementos en la insulina, con diferencias significativas entre ambos grupos de edad en la visita de 12 semanas ($d=0.76$) y una tendencia no significativa en la misma dirección para la visita de 24 semanas ($d=0.52$, $p=.098$). No se detectó un efecto principal de la edad sobre los cambios en la insulina cuando se analizó como variable

cuantitativa. En el caso del índice HOMA-IR se detectó un efecto significativo de la interacción entre grupo de edad y tiempo: los pacientes adultos presentaron mayores incrementos que los niños y adolescentes en la visita de 12 semanas ($d=0.67$), sin diferencias significativas en el resto de visitas. No se detectó un efecto significativo de la edad como variable continua. Tampoco se detectó un efecto significativo del grupo de edad ni de la edad como variable continua para los cambios en HbA_{1c} .

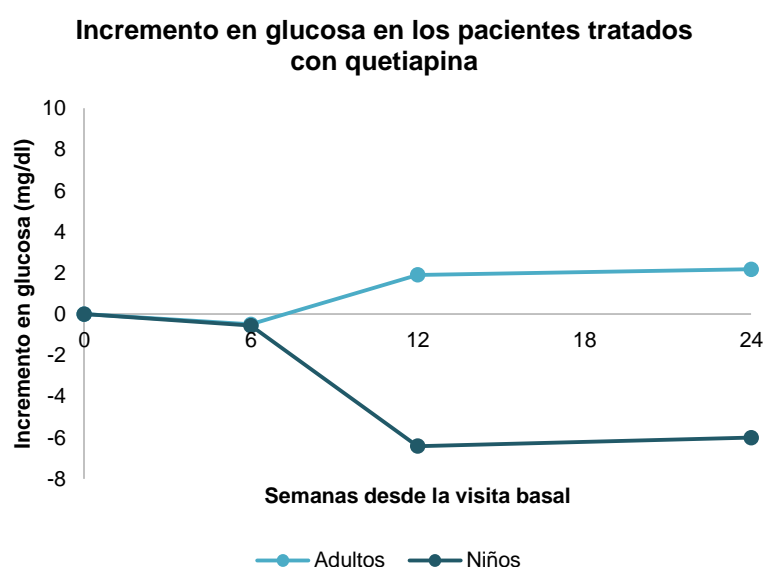


Figura 50. Cambios en glucosa en pacientes pediátricos y adultos tratados con quetiapina

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación z de glucosa basal, uso ansiolíticos y consumo de tabaco y cannabis durante el seguimiento.

Efecto de la edad sobre los cambios en parámetros lipídicos (modelos ajustados)

- Todos los antipsicóticos: No se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad ni de la edad como variable cuantitativa sobre los cambios en triglicéridos, pero sí se

detectó un efecto significativo de la interacción entre grupo de edad y tiempo. Los niños y adolescentes presentaron mayores incrementos de TG en la visita de 6 semanas ($d=0.39$), sin diferencias significativas en el resto de visitas. Para el colesterol total tampoco se detectó un efecto principal del grupo de edad ni de la edad como variable cuantitativa. En la visita de 24 semanas se detectó un incremento mayor en el grupo de adultos ($d=0.33$), sin diferencias significativas entre ambos grupos de edad en el resto de visitas. Para LDL-colesterol se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del grupo de edad, con mayor incremento en LDL-colesterol en el grupo de adultos en la visita de 24 semanas ($d=0.38$). También se detectó un efecto significativo de la edad cuando se analizó como variable cuantitativa; el incremento de LDL colesterol durante el seguimiento sería mayor en pacientes de mayor edad. No se detectó un efecto principal significativo para el grupo de edad ni la edad como variable cuantitativa sobre los cambios en HDL durante el seguimiento en el grupo de pacientes tratados con todos los ASG.

- Risperidona: No se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad ni de la edad como variable cuantitativa para los cambios en ninguno de los parámetros lipídicos.
- Olanzapina: No se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad ni de la edad como variable cuantitativa para los cambios en triglicéridos y HDL colesterol. Para el colesterol total no se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad, pero sí de la edad como variable cuantitativa; mayores edades se asociarían con mayores incrementos en colesterol total durante el seguimiento. Se detectó un efecto principal significativo para el grupo de edad sobre los cambios en LDL-colesterol, con mayores incrementos en el grupo de adultos que en el de niños en las visitas de 12 ($d=0.67$) y 24 semanas ($d=0.82$) y una tendencia no significativa en la misma dirección en la visita de 6

semanas ($d=0.63$, $p=.057$) (ver [Figura 51](#)). También se detectó un efecto significativo de la edad como variable cuantitativa, con una asociación entre mayor edad y mayor incremento en LDL-colesterol durante el seguimiento.

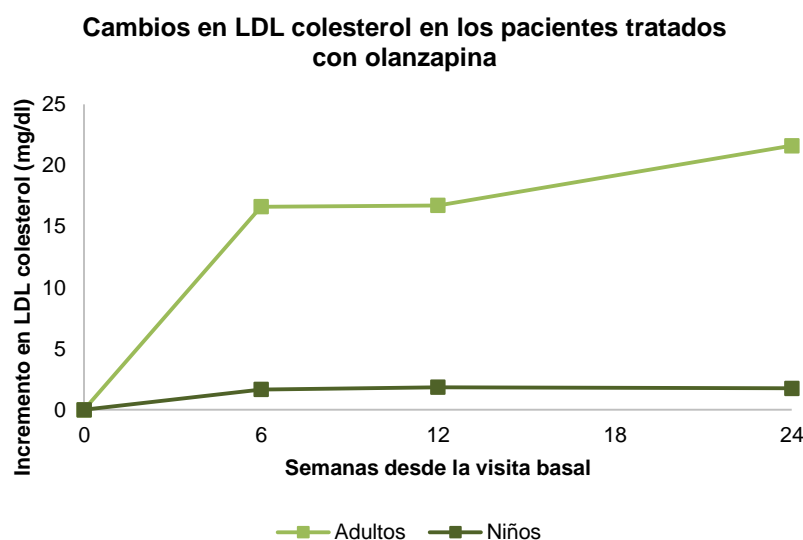


Figura 51. Cambios en LDL colesterol en los pacientes tratados con olanzapina

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por sexo, dosis acumulada de antipsicótico durante el seguimiento y puntuación Z de LDL colesterol basal.

- Quetiapina: No se detectó un efecto principal del grupo de edad sobre los cambios en triglicéridos, pero sí de la interacción entre grupo de edad y tiempo. Los niños y adolescentes presentaron mayores incrementos de TG en la visita de 6 semanas ($d=1.02$). Las trayectorias en ambos grupos también serían diferentes (ver [Figura 52](#)). Al evaluar el efecto de la edad cuantitativa se detectó una tendencia no significativa para el efecto de la edad (pacientes más jóvenes tenderían a presentar mayores incrementos) y un efecto significativo de la interacción entre edad y tiempo. Para el colesterol total no se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad ni de la edad como variable cuantitativa.

Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de mayores incrementos en el grupo de pacientes pediátricos en la visita de 6 semanas ($d=0.53$, $p=.070$), sin diferencias significativas en el resto de visitas. Para el LDL-colesterol no se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad ni de la edad como variable cuantitativa. En el caso del HDL-colesterol, se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del grupo de edad; los adultos tenderían a presentar mayores incrementos que los niños durante el seguimiento, sin diferencias significativas entre visitas. No se detectó un efecto principal significativo de la edad como variable cuantitativa sobre los cambios en HDL-colesterol durante el seguimiento.

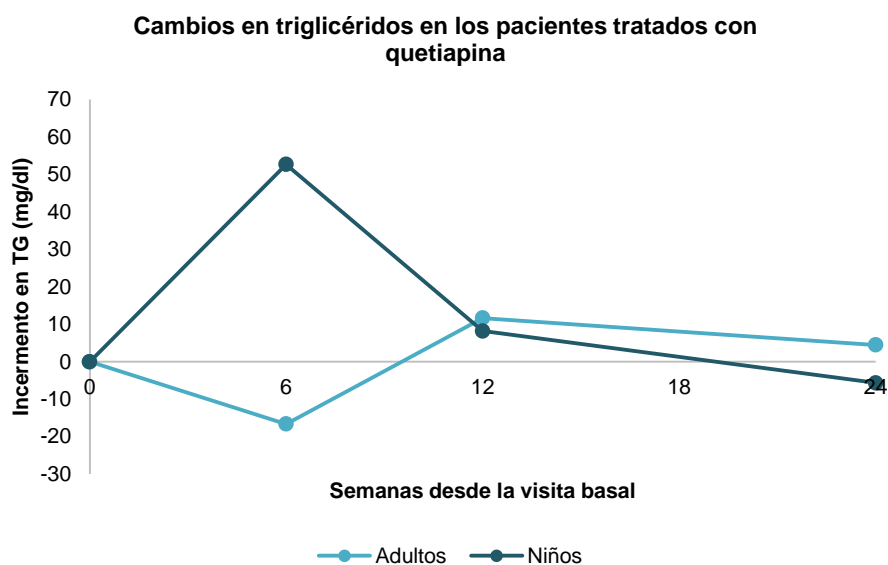


Figura 52. Cambios en triglicéridos en los pacientes tratados con quetiapina

Medias marginales estimadas. Modelo ajustado por edad, sexo, dosis acumulada de antipsicótico, puntuación z de triglicéridos basal, uso de cannabis y ansiolíticos durante el seguimiento. TG: triglicéridos.

Efecto de la edad sobre los cambios en hormonas implicadas en la regulación del apetito y la ingesta (modelos ajustados)

- Todos los ASG, risperidona y quetiapina: No se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad ni de la edad como variable cuantitativa sobre los cambios en leptina ni adiponectina.
- Olanzapina: No se detectó un efecto principal del grupo de edad sobre los cambios en leptina, pero sí de la interacción entre grupo de edad y tiempo, con mayor incremento en el grupo de niños que en el de adultos en la visita de 12 semanas ($d=0.97$), sin diferencias significativas en la visita de 24 semanas. No se detectó un efecto significativo de la edad como variable cuantitativa. Cuando se repitieron los análisis incluyendo únicamente las visitas de 12 y 24 semanas se detectó un patrón similar, con diferencias significativas entre ambos grupos de edad en la misma dirección en la visita de 12 semanas ($d=0.80$). Teniendo en cuenta el bajo número de niños y adolescentes con valores de adiponectina para los análisis por grupo de edad, estos análisis no se realizaron para el grupo de pacientes tratados con olanzapina.

Efecto de la edad sobre los cambios en parámetros cardiovasculares (modelos ajustados)

- Todos los antipsicóticos: No se detectó un efecto principal del grupo de edad ni de la edad como variable cuantitativa sobre los cambios en tensión arterial sistólica ni frecuencia cardíaca. Para la tensión arterial diastólica no se detectó un efecto principal del grupo de edad, pero sí de la edad como variable continua; los pacientes de mayor edad experimentarían mayores incrementos de TAD durante el seguimiento.
- Risperidona: Se detectó un efecto principal de la edad sobre los cambios en la tensión arterial sistólica y diastólica, con mayores reducciones en TAS y TAD en el grupo de

adultos en la visita de 12 semanas ($d=-0.63$ y $d=-0.58$, respectivamente) y una tendencia no significativa en la misma dirección en la visita de 24 semanas ($d=-0.49$, $p=.058$ y $d=-0.37$, $p=.061$, respectivamente). Para la frecuencia cardíaca no se detectó un efecto significativo del grupo de edad. No se detectó un efecto significativo de la edad cuando se analizó como variable continua para ninguno de los parámetros.

- Olanzapina y quetiapina: No se detectó un efecto principal significativo del grupo de edad ni de la edad como variable continua sobre los cambios en ninguno de los tres parámetros durante el seguimiento.

Efecto de la edad sobre la incidencia de complicaciones metabólicas durante el seguimiento (modelos ajustados)

La [Tabla Suplementaria 17](#) incluye los análisis de comparación de la incidencia de complicaciones metabólicas en pacientes pediátricos y adultos y del efecto de la edad como variable continua sobre estas variables.

- Todos los ASG: En los análisis ajustados se detectó un riesgo incrementado significativamente de desarrollar obesidad durante el seguimiento (OR 3.47, IC 95% [1.41, 8.59]) en el grupo de pacientes pediátricos. En el grupo de adultos existiría un riesgo incrementado de desarrollar sobrepeso (OR 29.47, IC 95% [12.32, 70.49]), hiperglucemia (OR 4.59, IC 95% [1.47, 14.30]), niveles bajos de HDL (OR 3.06, IC 95% [1.34, 6.94]) e hipertensión arterial (OR 3.89, IC 95% [2.08, 7.29]) respecto a los pacientes pediátricos. Se detectó un efecto significativo para la edad como variable continua para todas estas complicaciones y para la hipertrigliceridemia, para la que también se detectó mayor riesgo en pacientes de mayor edad. También se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal de la edad como

variable continua para la hipercolesterolemia; los pacientes de mayor edad tendrían mayor riesgo de desarrollar hipercolesterolemia durante el seguimiento.

- **Risperidona:** En los análisis ajustados se detectó un riesgo incrementado significativamente en el grupo de pacientes pediátricos respecto a los adultos para la obesidad abdominal (OR 8.50, IC 95% [1.27, 57.04]). En el grupo de pacientes adultos existiría un riesgo incrementado de desarrollar sobrepeso (OR 63.31, IC 95% [14.39, 278.56]). Se detectó además una tendencia no significativa hacia la presencia de mayor riesgo de hipertrigliceridemia en el grupo de adultos. Se detectó un efecto significativo en la misma dirección para la edad como variable continua para el sobrepeso y una tendencia no significativa para la obesidad; los pacientes más jóvenes tenderían a presentar mayor riesgo de desarrollar obesidad a lo largo del seguimiento.
- **Olanzapina:** En los análisis ajustados se detectó un riesgo incrementado significativamente en el grupo de pacientes pediátricos de desarrollar obesidad (OR 43.48, IC 95% [3.52, 537.40]) y obesidad abdominal (OR 4.49, IC 95% [1.43, 14.07]) durante el seguimiento. En el grupo de pacientes adultos existiría un riesgo incrementado de desarrollar sobrepeso (OR 284.84, IC 95% [25.80, 3139.64]), hipercolesterolemia (OR 16.60, IC 95% [1.28, 215.66]) e hipertensión (OR 20.79, IC 95% [1.80, 240.83]). Se detectó además una tendencia no significativa hacia la presencia de mayor riesgo de desarrollar niveles bajos de HDL y síndrome metabólico en el grupo de adultos. Se detectó un efecto significativo en la misma dirección para la edad como variable continua para todas las complicaciones para las que se habían detectado diferencias significativas en función del grupo de edad excepto para la obesidad abdominal y la hipertensión (para la que se detectó una tendencia no significativa). También se detectó una tendencia no significativa para la presencia de un efecto principal de la edad sobre

los niveles bajos de HDL, hiperglucemia y síndrome metabólico; los pacientes de mayor edad tratados con olanzapina tenderían a presentar mayor riesgo de desarrollar estas tres complicaciones.

- Quetiapina: Se detectó un efecto significativo del grupo de edad en el modelo ajustado para la dislipemia, con mayor riesgo en el grupo de niños y adolescentes (OR 10.0, IC 95% [1.04, 95.93]), sin diferencias significativas entre ambos grupos de edad en ninguna de las visitas en los análisis *post-hoc*. En los análisis que incluyen la edad como variable continua se detectó un efecto principal significativo sobre el riesgo de desarrollar hiperglucemia y dislipemia, con mayor riesgo en los pacientes de mayor edad.

Asociación entre los cambios en el peso y perímetro abdominal y los cambios en parámetros metabólicos y cardiovasculares

Se analizó el efecto de los cambios en el peso (z -IMC) y perímetro abdominal (puntuaciones z) sobre los cambios longitudinales en las variables metabólicas, hormonales y cardiovasculares.

Pacientes adultos

En el grupo de pacientes adultos, no se detectó un efecto principal de los cambios en z -IMC ni en el perímetro abdominal sobre los parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa, excepto para los cambios en HbA_{1c}. En el modelo ajustado se detectó un efecto principal significativo de los cambios en z -IMC sobre los cambios en los niveles de HbA_{1c} durante el seguimiento (*estimación*: 0.11 (0.06), IC 95% [0.00, 0.23], $p=.045$). Los pacientes con mayores aumentos de IMC presentarían mayores incrementos en HbA_{1c} durante el seguimiento. El cambio en z -IMC explicaría un 5.5% de la variabilidad en el incremento en

HbA_{1c} durante el seguimiento. No se detectó un efecto significativo de los cambios en perímetro abdominal sobre los cambios en los niveles de HbA_{1c} durante el seguimiento.

Se detectó un efecto principal de los cambios en z -IMC sobre los cambios en triglicéridos (*estimación*: 32.66 (12.00), IC 95% [9.03, 56.30], $p=.007$); incluir la variable cambio en z -IMC en el modelo no modificó la varianza explicada por el modelo. También se detectó un efecto principal significativo del cambio en z -IMC sobre los cambios en colesterol total (*estimación*: 12.65 (4.92), IC 95% [2.96, 22.34], $p=.011$). Incluir el cambio en z -IMC en el modelo incrementó la varianza total explicada en el cambio en colesterol total en un 6.3%. Los pacientes con mayores incrementos en z -IMC presentarían mayores aumentos en triglicéridos y colesterol total durante el seguimiento. Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal de los cambios en el perímetro abdominal sobre los cambios en colesterol total (*estimación*: 7.17 (4.00), IC 95% [-0.70, 15.04], $p=.074$). Los cambios en perímetro abdominal explicarían un 2% de la variabilidad en el incremento en colesterol total durante el seguimiento en el grupo de de adultos.

También se detectó un efecto principal significativo de los cambios de z -IMC sobre los cambios en los niveles de leptina durante el seguimiento (*estimación*: 8.83 (1.01), IC 95% [6.84, 10.82], $p<.001$). Los pacientes que presentan mayores aumentos de IMC presentarían mayores aumentos de leptina. El cambio en z -IMC explicaría el 40.4% de la variabilidad en el incremento en leptina durante el seguimiento en adultos. Asimismo, se detectó un efecto significativo del cambio en las puntuaciones z de perímetro abdominal sobre el cambio en los niveles de leptina durante el seguimiento (*estimación*: 5.45 (0.91), IC 95% [3.65, 7.24], $p<.001$). El cambio en perímetro abdominal explicaría el 2.0% de la variabilidad del incremento en leptina durante el seguimiento. En el modelo ajustado por todas las covariables también se detectó un efecto principal significativo de los cambios en z -IMC sobre los

cambios en los niveles de adiponectina durante el seguimiento (*estimación*: -0.98 (0.48), IC 95% [-1.93, -0.04], $p=.042$). Los pacientes con mayores aumentos de IMC muestran mayores descensos de adiponectina durante el seguimiento. Sin embargo, incluir el cambio en z -IMC en el modelo no incrementa la varianza explicada por el modelo en el incremento de adiponectina durante el seguimiento. No se detectó un efecto significativo de los cambios en perímetro abdominal sobre los cambios en adiponectina durante el seguimiento.

Se detectó un efecto principal significativo de los cambios de IMC sobre los cambios en la tensión arterial sistólica durante el seguimiento (*estimación*: 6.13 (2.43), IC 95% [1.35, 10.91], $p=.012$). Los pacientes que presentan mayores aumentos de IMC presentan mayores aumentos de tensión arterial sistólica durante el seguimiento. La inclusión del cambio en z -IMC en el modelo incrementa un 3.5% la varianza explicada en el incremento de TAS durante el seguimiento. No se detectó un efecto significativo del cambio en el perímetro abdominal sobre el cambio en la tensión arterial sistólica durante el seguimiento. Se detectó un efecto principal significativo de los cambios de z -IMC sobre los cambios en la tensión arterial diastólica durante el seguimiento (*estimación*: 3.20 (1.49), IC 95% [0.27, 6.13], $p=.033$). Los pacientes con mayores aumentos de IMC presentarían mayores aumentos de tensión arterial diastólica durante el seguimiento. El incremento en z -IMC explicaría 1.2% de la variabilidad en el incremento en TAD durante el seguimiento en el grupo de adultos. Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto de los cambios en el perímetro abdominal sobre el cambio en la TAD durante el seguimiento ($F=3.79$, $p=.053$, *Estimación*: 2.40 (1.23), IC 95% [-0.03, 4.84]. No se detectó un efecto significativo de los cambios en z -IMC o perímetro abdominal sobre los cambios en frecuencia cardíaca durante el seguimiento.

Pacientes pediátricos

En los pacientes pediátricos no se detectó un efecto significativo de los cambios en z -IMC y perímetro abdominal sobre los cambios en los niveles de glucosa durante el seguimiento. Se detectó un efecto principal significativo de los cambios en z -IMC sobre los cambios en insulina (*estimación*: 4.16 (1.54), IC 95% [1.12, 7.20], $p=.008$) y HOMA-IR (*estimación*: 1.18 (0.39), IC 95% [0.42, 1.94], $p=.003$). Los pacientes que presentan mayores aumentos de IMC muestran mayores incrementos de insulina y HOMA-IR durante el seguimiento. Los cambios en z -IMC explicarían el 10.6% y el 16.1% de la variabilidad en el incremento de insulina y HOMA-IR durante el seguimiento en el grupo de niños y adolescentes. No se detectó un efecto significativo del cambio en perímetro abdominal sobre el cambio en los valores de insulina o HOMA-IR durante el seguimiento. En el modelo ajustado por todas las covariables se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal de los cambios en z -IMC sobre los cambios en los niveles de HbA_{1c} durante el seguimiento (*estimación*: -0.06 (0.04), IC 95% [-0.14, 0.01], $p=.094$). El incremento en z -IMC explicaría un 7.1% de la variabilidad en el cambio longitudinal en HbA_{1c} durante el seguimiento. No se detectó un efecto significativo de los cambios en perímetro abdominal sobre los cambios en HbA_{1c} durante el seguimiento.

En el grupo de pacientes pediátricos también se detecta un efecto significativo de los cambios en z -IMC sobre los cambios en triglicéridos (*estimación*: 13.36 (6.47), IC 95% [0.62, 26.11], $p=.040$) y colesterol total (*estimación*: 8.92 (3.16), IC 95% [2.69, 15.15], $p=.005$) durante el seguimiento. Los pacientes con mayores incrementos de IMC presentarían mayores incrementos de triglicéridos y colesterol durante el seguimiento. El incremento en z -IMC explicaría un 2.3% de la variabilidad en el incremento en triglicéridos y un 14.1% de la variabilidad en el colesterol total durante el seguimiento en el grupo de niños y adolescentes.

No se detectó un efecto significativo del cambio en perímetro abdominal sobre el cambio en los niveles de triglicéridos ni de colesterol total durante el seguimiento. En el modelo ajustado por todas las covariables se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal de los cambios en z -IMC sobre los cambios en los niveles de LDL-colesterol durante el seguimiento (*estimación*: 4.72 (2.53), IC 95% [-0.27, 9.71], $p=.063$). Los pacientes que presentan mayores aumentos de IMC durante el seguimiento tenderían a presentar mayores incrementos de LDL. El cambio en z -IMC explicaría un 7.7% de la variabilidad en el incremento en LDL colesterol durante el seguimiento en los pacientes pediátricos. También se detectó una tendencia no significativa en la misma dirección para los cambios en perímetro abdominal durante el seguimiento (*estimación*: 3.39 (1.95), IC 95% [-0.46, 7.24], $p=.084$). El cambio en puntuación z de perímetro abdominal explicaría un 12.1% de la variabilidad en el incremento en LDL colesterol durante el seguimiento en niños. No se detectó un efecto de los cambios en z -IMC ni en perímetro abdominal sobre el cambio en los niveles de HDL durante el seguimiento.

Se detectó un efecto principal significativo de los cambios de IMC sobre los cambios en los niveles de leptina durante el seguimiento (*estimación*: 7.02 (1.43), IC 95% [4.20, 9.84], $p<.001$). Los pacientes que presentan mayores aumentos de IMC presentarían mayores aumentos de leptina. Los cambios en z -IMC explicarían 9.4% de la variabilidad en el incremento de leptina durante el seguimiento. No se detectó un efecto significativo del cambio en las puntuaciones z de perímetro abdominal sobre el cambio en los niveles de leptina durante el seguimiento ni del cambio en z -IMC ni en puntuaciones z de perímetro abdominal sobre los cambios de adiponectina durante el seguimiento.

En el grupo de niños y adolescentes, se detectó un efecto principal significativo de los cambios de z -IMC sobre los cambios en la tensión arterial sistólica (*estimación*: 3.30 (1.46),

IC 95% [0.42, 6.18], $p=.025$) y diastólica (*estimación*: 2.22 (1.05), IC 95% [0.16, 4.29, $p=.035$]) y la frecuencia cardíaca (*estimación*: 6.40 (2.53), IC 95% [1.40, 11.40], $p=.013$) durante el seguimiento. Los pacientes que presentan mayores aumentos de IMC presentarían mayores aumentos de tensión arterial sistólica y diastólica y de frecuencia cardíaca durante el seguimiento. La inclusión del cambio de z -IMC en el modelo no incrementaría la varianza explicada por el modelo en los cambios de TAS ni en la frecuencia cardíaca durante el seguimiento e incrementaría un 3.2% la varianza explicada en los cambios longitudinales en TAD por el modelo. No se detectó un efecto significativo del cambio en las puntuaciones z de perímetro abdominal sobre el cambio en la tensión arterial sistólica ni diastólica durante el seguimiento. Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto de los cambios las puntuaciones z de perímetro abdominal sobre el cambio en la frecuencia cardíaca durante el seguimiento (*estimación*: 3.32 (1.73), IC 95% [-0.10, 6.75], $p=.057$).

Asociación entre los cambios en el peso y perímetro abdominal y el desarrollo de complicaciones metabólicas

Pacientes adultos

En el grupo de adultos en los modelos ajustados se detectó un efecto principal significativo de los cambios en z -IMC sobre el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina (Wald $\chi^2=4.51$, $p=.034$, $B=1.09$, IC 95% [0.08, 2.09]), hipercolesterolemia (Wald $\chi^2=14.09$, $p<.001$, $B=1.88$, IC 95% [0.90, 2.87]) y dislipemia (Wald $\chi^2=9.63$, $p=.002$, $B=2.45$, IC 95% [0.90, 3.99]), con una tendencia no significativa para la hipertrigliceridemia (Wald $\chi^2=3.64$, $p=.056$, $B=1.03$, IC 95% [-0.03, 2.09]). En el caso de los cambios en perímetro abdominal, se detectó un efecto principal significativo sobre la incidencia de hipertrigliceridemia (Wald $\chi^2=5.56$, $p=.018$, $B=1.03$, IC 95% [0.17, 1.89]) e hipercolesterolemia (Wald $\chi^2=9.58$, $p=.002$, $B=1.46$,

IC 95% [0.54, 2.38]). No se detectó un efecto significativo de los cambios en z -IMC o en el perímetro abdominal sobre la incidencia del resto de complicaciones metabólicas. En el caso de la diabetes no fue posible realizar los análisis debido a la baja incidencia de esta complicación.

Pacientes pediátricos

En el grupo de niños se detectó un efecto principal significativo de los cambios en z -IMC sobre el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina (Wald $\chi^2=4.49$, $p=.034$, $B=0.98$, IC 95% [0.07, 1.89]) e hipercolesterolemia durante el seguimiento (Wald $\chi^2=5.63$, $p=.018$, $B=1.57$, IC 95% [0.27, 2.87]). También se detectó un efecto principal significativo de los cambios en perímetro abdominal sobre la incidencia de hipercolesterolemia (Wald $\chi^2=4.34$, $p=.037$, $B=0.41$, IC 95% [0.02, 0.79]) y síndrome metabólico (Wald $\chi^2=4.14$, $p=.042$, $B=0.58$, IC 95% [0.02, 1.15]). No se detectó un efecto significativo de los cambios en z -IMC y perímetro abdominal sobre el riesgo de desarrollar el resto de complicaciones metabólicas. En el caso de la diabetes no fue posible realizar los análisis debido a la baja incidencia de esta complicación.

Factores asociados con las trayectorias de cambio en las puntuaciones z de IMC durante el seguimiento en pacientes pediátricos y adultos

Pacientes adultos

Se detectó un efecto principal del antipsicótico ($F=5.11$, $p=.007$), la dosis acumulada ($F=22.66$, $p<.001$), la puntuación z de IMC basal ($F=16.10$, $p<.001$), la interacción entre puntuación z de IMC basal y tiempo ($F=10.10$, $p=.002$) y la interacción entre la variable ‘estar por encima de la media de z -IMC’ basal y z -IMC basal ($F=13.50$, $p<.001$). Los

pacientes que reciben mayor dosis acumulada de antipsicóticos presentarían mayores incrementos de z -IMC durante el seguimiento (*estimación*: 0.01, $p < .001$). Los pacientes tratados con olanzapina presentarían mayores incrementos que los tratados con quetiapina (*estimación*: 0.15, $p = .017$) y los tratados con risperidona (*estimación*: 0.18, $p = .004$). Mientras que en los pacientes que se encuentran por encima de la media en la puntuación z de IMC en la visita basal no se detecta un efecto significativo de z -IMC basal (*estimación*: -0.07, $p = .112$), en los pacientes que se encuentran por debajo de la media en la visita basal se detecta un efecto significativo de la puntuación z de IMC basal sobre el incremento en IMC durante el seguimiento (*estimación*: -0.29, $p < .001$); los pacientes con menores puntuaciones de z -IMC basal dentro de los que están por debajo de la media presentarían mayores incrementos de z -IMC durante el seguimiento. El efecto de la puntuación z de IMC es significativamente mayor en el grupo que tiene puntuaciones por debajo de la media en la visita basal respecto a los que tienen puntuaciones por encima de la media (*estimación*: 0.22, $p < .001$). El efecto de la puntuación z de IMC basal sobre el cambio de IMC disminuye durante el seguimiento (*estimación*: -0.02, $p = .002$). El modelo explicaría un 44.6% de la variabilidad en el incremento en z -IMC en la visita de 24 semanas y 42.3% de la variabilidad en las trayectorias/pendientes individuales.

Pacientes pediátricos

Se detectó un efecto principal del tiempo ($F = 16.03$, $p < .001$), el antipsicótico ($F = 11.03$, $p < .001$), la dosis acumulada ($F = 15.85$, $p < .001$), la edad ($F = 10.32$, $p = .002$) y de la interacción entre antipsicótico y tiempo ($F = 10.40$, $p < .001$). Los pacientes que reciben mayor dosis acumulada de antipsicóticos (*estimación*: 0.01, $p < .001$) y de mayor edad dentro del grupo de niños y adolescentes presentarían mayores incrementos de z -IMC durante el seguimiento (*estimación*: 0.03, $p = .002$). Los pacientes tratados con olanzapina presentarían mayores

incrementos que los tratados con quetiapina (*estimación*: 0.71, $p<.001$) y los tratados con risperidona (*estimación*: 0.57, $p<.001$). El modelo explicaría un 43.6% de la variabilidad en el incremento en z -IMC en la visita de 24 semanas y 53.7% de la variabilidad en las trayectorias/pendientes individuales.

Efecto de la dosis sobre el cambio en puntuaciones z de IMC

- Todos los ASG: Se detectó un efecto principal significativo de la dosis acumulada sobre los cambios en el z -IMC en los modelos ajustados ($F=30.77$, $p<.001$); mayores dosis acumuladas se asociaron con mayor incremento en el z -IMC durante el seguimiento. No se detectó un efecto significativo de la interacción entre edad y dosis acumulada ($F=1.81$, $p=.179$).
- Risperidona: También se detectó un efecto principal significativo de la dosis acumulada sobre los cambios en z -IMC durante el seguimiento ($F=21.61$, $p<.001$); mayores dosis acumuladas se asociarían con mayores incrementos en el z -IMC durante el seguimiento. Se detectó un efecto significativo de la interacción entre edad y dosis acumulada, que sugiere que el efecto de la dosis acumulada sobre los cambios en z -IMC podría variar en función de la edad, ($F=5.16$, $p=.024$).
- Olanzapina: Se detectó un efecto principal de la dosis acumulada sobre los cambios en z -IMC durante el seguimiento en el modelo que incluía la interacción entre dosis acumulada y tiempo ($F=7.73$, $p=.006$); mayores dosis acumuladas tenderían a asociarse con mayores aumentos de z -IMC durante el seguimiento. No se detectó un efecto significativa de la interacción entre dosis acumulada y edad ($F=1.10$, $p=.295$).
- Quetiapina: Se detectó un efecto principal de la dosis acumulada sobre los cambios en z -IMC durante el seguimiento ($F=5.95$, $p=.016$); mayores dosis acumuladas se asociarían con mayores incrementos en z -IMC durante el seguimiento. No se detectó

un efecto significativo de la interacción entre dosis acumulada y edad ($F=2.66$, $p=.105$).

De forma exploratoria, se analizó si el efecto de la dosis acumulada es lineal, cuadrático o cúbico sobre los cambios en z -IMC (residuos estandarizados ajustados por posibles variables de confusión) en cada uno de los grupos anteriores y se evaluó el ajuste de la curva.

Todos los ASG: El modelo se ajustaría a una relación cuadrática entre la dosis acumulada y los cambios en z -IMC durante el seguimiento (controlado por posibles variables de confusión). La varianza total explicada es de 5.6% en la visita de 12 semanas y 3.4% en la visita de 24 semanas (ver [Figuras 53 y 54](#)).

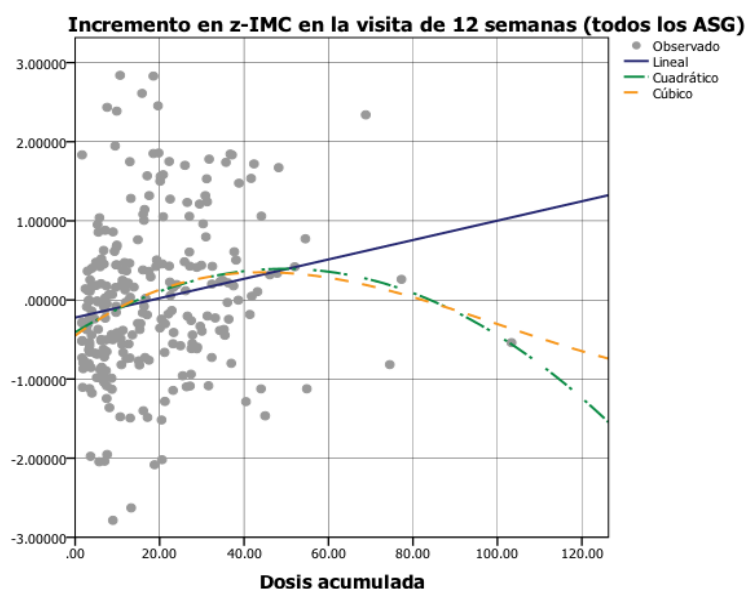


Figura 53. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z -IMC en la visita de 12 semanas en los pacientes tratados con todos los ASG

Residuos estandarizados de z -IMC a las 12 semanas (ajustados por sexo, diagnóstico de psicosis, naïve en la visita basal, edad, z -IMC basal, tratamiento concomitante con antidepresivos, anticolinérgicos y uso de tóxicos)

o alcohol durante el seguimiento). R^2 (ajustada) modelo lineal: 0.034, modelo cuadrático: 0.056, modelo cúbico: 0.057.

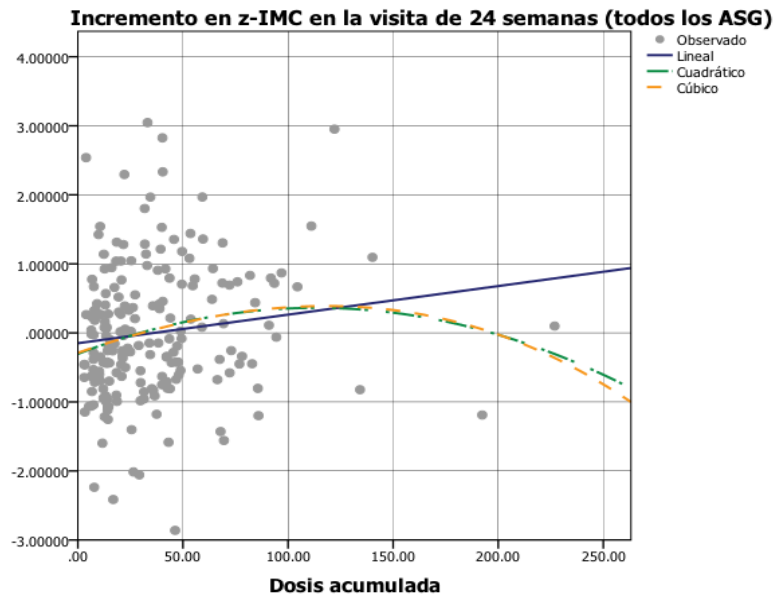


Figura 54. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en los pacientes tratados con todos los ASG

Residuos estandarizados de z-IMC a las 24 semanas (ajustados por sexo, diagnóstico de psicosis, naïve en la visita basal, edad, z-IMC basal, tratamiento concomitante con antidepresivos, anticolinérgicos y uso de tóxicos o alcohol durante el seguimiento). R^2 modelo lineal: 0.019, modelo cuadrático: 0.034, modelo cúbico: 0.034.

Risperidona: El modelo se ajustaría a una relación cuadrática entre la dosis acumulada y los cambios en z-IMC durante el seguimiento (controlado por posibles variables de confusión).

La varianza total explicada por la dosis acumulada es de 7.7% en la visita de 3 meses y 7.3% en la visita de 6 meses para la asociación cuadrática (ver [Figuras 55](#) y [56](#)).

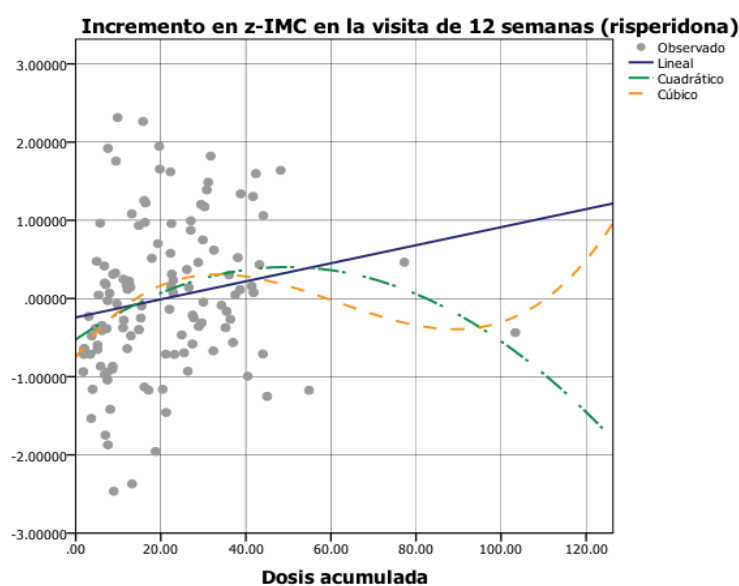


Figura 55. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en los pacientes tratados con risperidona

Residuos estandarizados de z-IMC a las 12 semanas (ajustados por sexo, diagnóstico de psicosis, edad, z-IMC basal, tratamiento concomitante con antidepresivos, litio y uso de tóxicos o alcohol durante el seguimiento). R^2 modelo lineal: 0.035, modelo cuadrático: 0.077, modelo cúbico: 0.088.

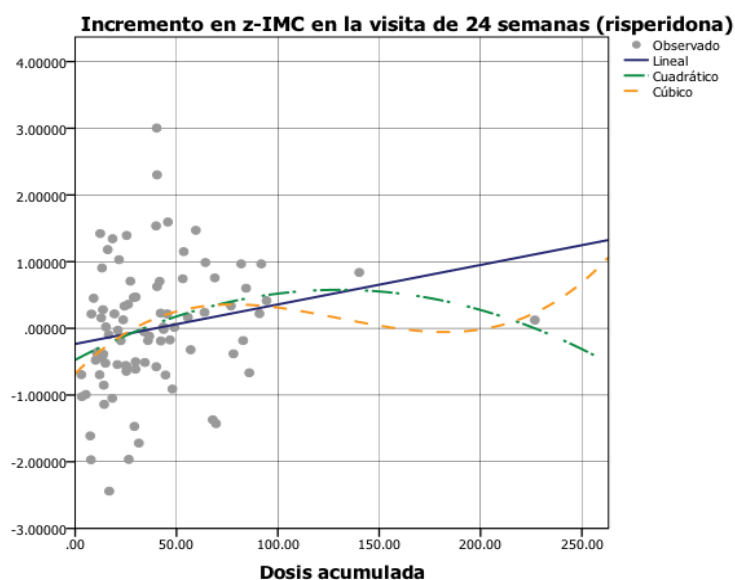


Figura 56. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en los pacientes tratados con risperidona

Residuos estandarizados de z-IMC a las 24 semanas (ajustados por sexo, diagnóstico de psicosis, edad, z-IMC basal, tratamiento concomitante con antidepresivos, litio y uso de tóxicos o alcohol durante el seguimiento). R^2 modelo lineal: 0.042, modelo cuadrático: 0.073, modelo cúbico: 0.082.

Olanzapina: En las visitas de 6 y 12 semanas no se detecta una asociación significativa entre la dosis acumulada y los cambios en z-IMC durante el seguimiento (controlado por posibles variables de confusión). En la visita de 24 semanas, se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de una relación cúbica ($F=2.18$, $p=.106$, $R^2=.140$) (ver [Figura 57](#)).

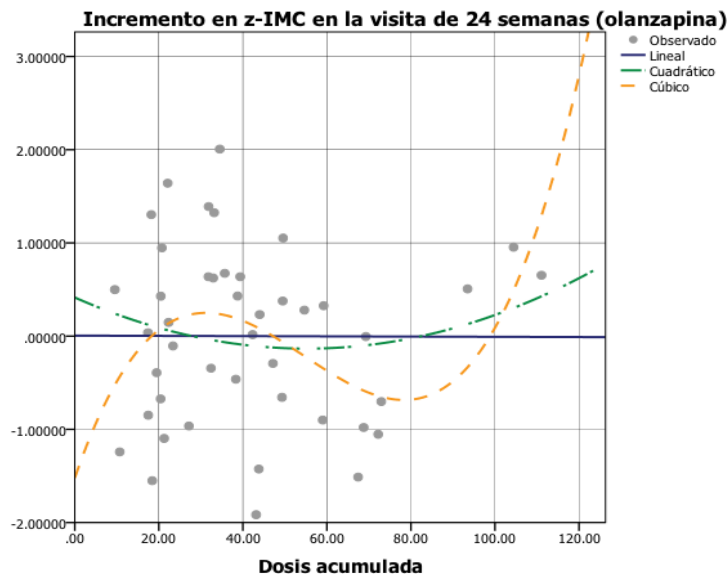


Figura 57. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en los pacientes tratados con olanzapina

Residuos estandarizados de z-IMC a las 24 semanas (ajustados por sexo, edad, z-IMC basal y tratamiento concomitante con anticonvulsivos y anticolinérgicos durante el seguimiento). R^2 modelo lineal: 0.000, modelo cuadrático: 0.020, modelo cúbico: 0.140.

Quetiapina: El modelo podría ajustarse a una relación cúbica entre la dosis acumulada y los cambios en z-IMC durante el seguimiento (controlado por posibles variables de confusión). La varianza total explicada por la dosis acumulada es de 14.1% en la visita de 12 semanas y 14.6% en la visita de 24 semanas (ver [Figuras 58 y 59](#)).

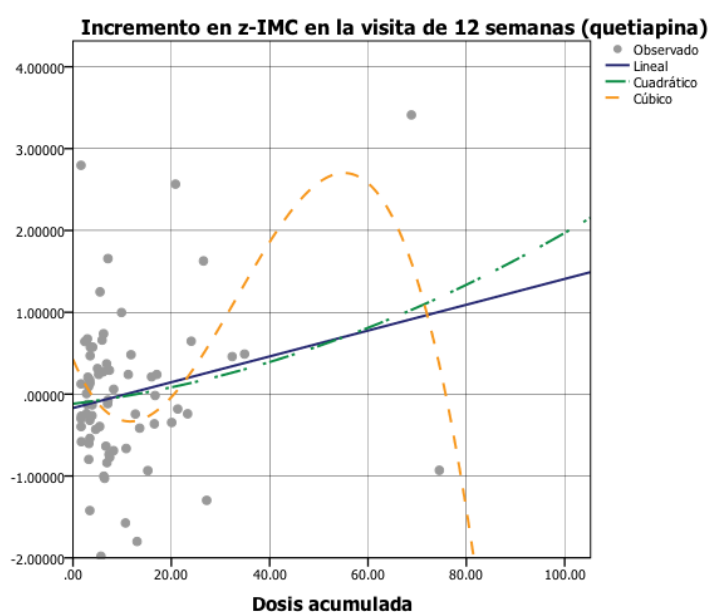


Figura 58. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 12 semanas en los pacientes tratados con quetiapina

Residuos estandarizados de z-IMC a las 12 semanas (ajustados por sexo, diagnóstico de psicosis, edad, z-IMC basal, tratamiento concomitante con antidepresivos, litio y anticonvulsivos y uso de cannabis durante el seguimiento). R^2 modelo lineal: 0.047, modelo cuadrático: 0.049, modelo cúbico: 0.141.

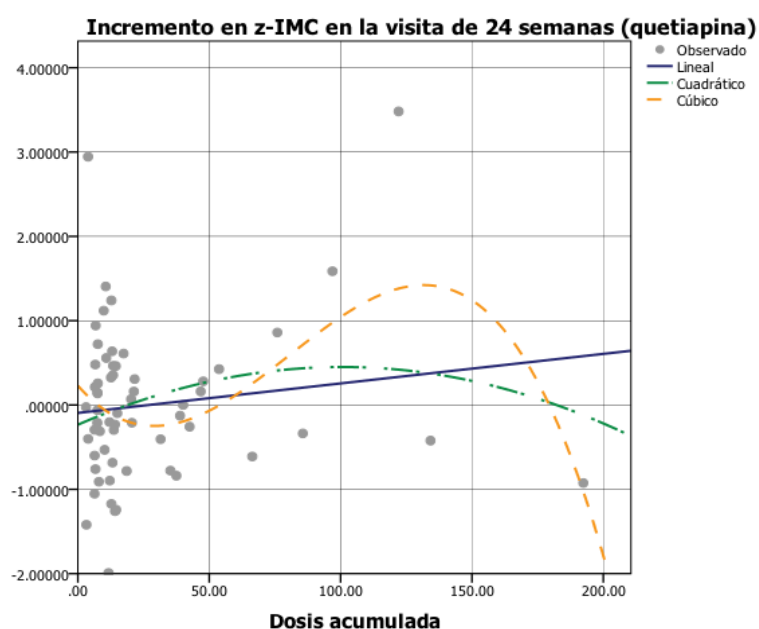


Figura 59. Asociación entre la dosis acumulada y el incremento en z-IMC en la visita de 24 semanas en los pacientes tratados con quetiapina

Residuos estandarizados de z-IMC a las 24 semanas (ajustados por sexo, diagnóstico de psicosis, edad, z-IMC basal, tratamiento concomitante con antidepresivos, litio y anticonvulsivos y uso de cannabis durante el seguimiento). R^2 modelo lineal: 0.018, modelo cuadrático: 0.039, modelo cúbico: 0.146.

Factores asociados con las trayectorias en las puntuaciones z de IMC durante el seguimiento por antipsicótico y grupo de edad

Teniendo en cuenta las diferencias entre antipsicóticos y por grupo de edad en el cambio en z -IMC se realizó un análisis exploratorio adicional de los posibles predictores de las trayectorias de cambio de z -IMC en los grupos de pacientes pediátricos y adultos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina por separado.

Risperidona adultos

En el modelo final ajustado se detectó un efecto principal significativo del tiempo, de la puntuación z de IMC basal y de la interacción entre dicha puntuación y el tiempo. Los pacientes aumentan de z -IMC a lo largo del tiempo (*estimación*: 0.09, $p < .001$) y presentan incrementos significativos desde la visita basal a la visita de 24 semanas (*estimación*: 0.56, $p < .001$). Los pacientes con menor z -IMC basal, presentan mayores incrementos de IMC en la visita de 24 semanas (*estimación*: 0.19, $p = .003$). El efecto de la puntuación basal de z -IMC sobre el cambio en z -IMC tendería a disminuir durante el seguimiento (*estimación*: -0.04, $p = .002$). El modelo ajustado explicaría un 49.3% de la varianza en el incremento en z -IMC a las 24 semanas de seguimiento.

Risperidona niños

En el modelo final ajustado se detectó un efecto principal significativo de tener un diagnóstico de psicosis y de las interacciones entre psicosis y tiempo y psicosis y dosis acumulada. Los pacientes psicóticos presentan incrementos significativos en la visita de 24 semanas (*estimación*: 0.72, $p < .001$, mientras que los pacientes que no tienen diagnóstico de psicosis no (*estimación*: 0.05, $p = .696$). En el grupo de pacientes con diagnóstico de psicosis

se detecta un efecto principal del tiempo sobre los cambios en z -IMC (*estimación*: 0.10, $p=.003$), que no se detecta en los pacientes con otros diagnósticos (*estimación*: -0.02, $p=.417$). La pendiente de crecimiento de puntuaciones Z de IMC a lo largo del tiempo es significativamente mayor en el grupo de pacientes con psicosis que en el grupo de pacientes sin psicosis (*estimación*: 0.12, $p=.005$). Se detecta un efecto mayor de la dosis acumulada de antipsicótico sobre los cambios en z -IMC durante el seguimiento en el grupo de pacientes no psicóticos (*estimación*: 0.01, $p=.004$). El modelo ajustado explica un 40.0% de la varianza en los incrementos en la visita de 6 meses y un 50.5% de la variabilidad de las trayectorias/pendientes individuales.

Olanzapina adultos

En el modelo final ajustado, se detectó un efecto principal significativo del tiempo, de la dosis acumulada, de z -IMC basal, de encontrarse por debajo de la puntuación media de z -IMC en la visita basal y de sus interacciones con el tiempo. Se detectó además una interacción significativa entre el sexo y encontrarse por debajo de la puntuación media de z -IMC en la visita basal. Las puntuaciones z de IMC aumentan con el paso del tiempo en los hombres y mujeres que se encuentran por debajo de la media en la visita basal. Los pacientes que reciben mayor dosis acumulada durante el seguimiento, presentan mayores incrementos de IMC en la visita de 24 semanas (*estimación*: 0.01, $p=.002$). El efecto de la dosis acumulada tiende a disminuir durante el seguimiento (*estimación*: -0.003, $p<.001$). Se detecta una relación positiva entre la puntuación z basal y el incremento durante el seguimiento (*estimación*: 0.27, $p=.006$); los pacientes con mayores puntuaciones z de IMC en la visita basal, aumentarían más de peso. Los varones que están por encima de la media en la visita basal presentan una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento en las puntuaciones z de IMC durante las primeras 24 semanas de seguimiento (*estimación*:

0.24, $p=.092$). Los que están por debajo de la media, presentan incrementos significativos durante el seguimiento (*estimación*: 1.11, $p<.001$). El incremento es significativamente mayor en los que están por debajo de la media (*estimación*: 0.87, $p<.001$). El efecto de esta variable sobre el incremento de z -IMC aumenta con el paso del tiempo (*estimación*: 0.04, $p=.013$). Las mujeres que están por encima de la media no presentan incrementos significativos en las puntuaciones z de IMC durante el seguimiento (*estimación*: 0.12, $p=.426$). Las mujeres que están por debajo de la media presentan incrementos significativos de las puntuaciones z de IMC durante el seguimiento (*estimación*: 0.75, $p<.001$). Estos incrementos son significativamente mayores que los que presentan las mujeres que están por encima de la media en la visita basal (*estimación*: 0.63, $p=.002$). Dentro de los pacientes que se encuentran por debajo de la media en la visita basal, las mujeres presentan incrementos significativamente menores de z -IMC que los varones (*estimación*: -0.36, $p=.015$). En el grupo de los que se encuentran por encima de la media en la visita basal, no se detecta un efecto significativo del sexo. El modelo ajustado podría explicar un 80.4% de la varianza en los incrementos en z -IMC a las 24 semanas de seguimiento.

Olanzapina niños

Se detectó un efecto principal del tiempo y de la interacción entre sexo y dosis acumulada. Se produce un incremento significativo de z -IMC en la visita de 24 semanas tanto en hombres (*estimación*: 1.07, $p<.001$) como en mujeres (*estimación*: 1.11, $p<.001$). En varones, se detecta un efecto positivo y significativo de la dosis acumulada (*estimación*: 0.01, $p=.038$), los varones que reciben mayor dosis acumulada presentan mayores incrementos de puntuaciones z de IMC. En mujeres no se detecta un efecto significativo de la dosis acumulada (*estimación*: -0.00, $p=.637$). El efecto de la dosis acumulada es significativamente mayor en el grupo de varones que en el de mujeres (*estimación*: 0.01, $p=.041$). El modelo

ajustado podría explicar un 74.1% de la varianza en los incrementos en z-IMC a las 24 semanas de seguimiento.

Quetiapina adultos

Se detectó un efecto principal del tiempo, de la puntuación z de IMC basal y de la interacción entre puntuación z de IMC basal y tiempo. Los pacientes presentan un aumento significativo de z-IMC en la visita de 24 semanas (*estimación*: 0.23, $p<.001$). Los pacientes con menor puntuación z de IMC presentan mayores incrementos de IMC durante el seguimiento (*estimación*: -0.15, $p=.007$). El efecto de la puntuación z basal sobre el incremento de z-IMC tiende a disminuir durante el seguimiento (*estimación*: -0.02, $p=.013$). El modelo ajustado explicaría el 14% de la varianza en el incremento en z-IMC a las 24 semanas de seguimiento.

Quetiapina niños

Se detectó un efecto principal del tiempo y del uso de litio durante el seguimiento. Los pacientes presentan un aumento significativo de z-IMC en la visita de 24 semanas (*estimación*: 0.23, $p<.001$). Los pacientes con menor puntuación z de IMC presentan mayores incrementos de IMC durante el seguimiento (*estimación*: 0.67, $p<.001$). Los pacientes tratados con litio presentan mayores incrementos de puntuaciones z de IMC durante el seguimiento que los pacientes que no reciben ese tratamiento (*estimación*: 0.24, $p=.031$). El modelo ajustado explicaría el 42.7% de la varianza en el incremento en z-IMC a las 24 semanas de seguimiento.

Factores asociados con las trayectorias de cambio en otras variables antropométricas, variables metabólicas y cardiovasculares en pacientes pediátricos y adultos

Pacientes adultos

Puntuaciones z de perímetro abdominal: Se detectó un efecto principal del diagnóstico de psicosis, la dosis acumulada, la puntuación z de perímetro abdominal basal y de la interacción entre psicosis y tiempo y psicosis y dosis acumulada. Los pacientes con psicosis y con menor perímetro abdominal en la visita basal presentan mayores incrementos en las puntuaciones z de perímetro abdominal durante el seguimiento. La pendiente en los pacientes con psicosis es significativamente mayor que en los pacientes sin psicosis. En los pacientes con psicosis, no se detecta un efecto significativo de la dosis acumulada, mientras que sí se detecta un efecto significativo en los pacientes con otros diagnósticos. El modelo explicaría un 35.3% de la variabilidad en el incremento en las puntuaciones z de perímetro abdominal en la visita de 24 semanas y 31.6% de la variabilidad en las trayectorias/pendientes individuales de cambio durante el seguimiento.

Glucosa: Se detectó un efecto principal de la edad, los niveles de glucosa en la visita basal y de la interacción entre psicosis y tiempo y entre antipsicótico y diagnóstico de psicosis. Los pacientes de mayor edad, con menores niveles de glucosa en la visita basal y tratados con quetiapina, presentan mayores incrementos de glucosa en la visita de 24 semanas. Los pacientes con psicosis y tratados con quetiapina presentan mayores pendientes de incremento de glucosa durante el seguimiento. El modelo ajustado final explica un 20.6% de la variabilidad en el incremento en glucosa en la visita de 24 semanas y un 27.8% de la variabilidad en las pendientes/trayectorias individuales de cambio de glucosa durante el seguimiento.

Insulina: Se detectó un efecto principal del antipsicótico, de los valores basales de insulina y del uso de litio durante el seguimiento. Los pacientes en tratamiento con quetiapina frente a los tratados con risperidona y olanzapina, con menores niveles basales de insulina y que toman litio presentan mayores incrementos de insulina durante el seguimiento. No fue posible estimar la variabilidad explicada por el modelo.

HOMA-IR: Se detectó un efecto principal del diagnóstico de psicosis, los valores basales de HOMA-IR y el uso de litio durante el seguimiento. Los pacientes que no tienen diagnóstico de psicosis, con menores niveles basales de HOMA-IR y que toman litio durante el seguimiento presentan mayores incrementos de HOMA-IR. No fue posible estimar la variabilidad explicada por el modelo.

HbA_{1c}: Se detectó un efecto principal del antipsicótico, los valores basales de HbA_{1c} y las interacciones entre antipsicótico y tiempo y valores basales de HbA_{1c} y tiempo. Los pacientes tratados con risperidona y olanzapina presentan menores incrementos que los tratados con quetiapina y menores pendientes de incremento. Los pacientes con menores valores basales de HbA_{1c} presentan mayores incrementos en HbA_{1c} durante el seguimiento. El efecto de los valores basales HbA_{1c} disminuye con el paso del tiempo. El modelo explicaría el 38.9% del incremento en HbA_{1c} en la visita de 24 semanas y el 58.7% de las pendientes/trayectorias individualizadas durante el seguimiento.

Triglicéridos: Se detectó un efecto significativo del diagnóstico de psicosis, de los niveles de TG en la visita basal y de las interacciones entre psicosis y tiempo y psicosis y dosis acumulada. Los pacientes que no tienen diagnóstico de psicosis y con menores niveles de TG en la visita basal presentan mayores incrementos de TG durante el seguimiento. Los pacientes que no tienen diagnóstico de psicosis presentan mayores pendientes de incremento

de TG que los pacientes con psicosis. El efecto de la dosis acumulada sobre los cambios en TG es significativamente mayor en el grupo de pacientes con psicosis que en el grupo de pacientes con otros diagnóstico. El modelo explicaría el 23% de la variabilidad en el incremento de TG durante las 24 semanas de seguimiento.

Colesterol total: Se detectó un efecto significativo para los niveles basales de colesterol total; los pacientes con menores niveles basales presentan mayores incrementos. También se detectó una tendencia no significativa para el sexo, los varones tenderían a presentar mayores incrementos. El modelo explicaría 41.8% de la variabilidad en el incremento de colesterol a las 24 semanas.

LDL-colesterol: Se detectó un efecto significativo de la dosis acumulada, los niveles basales de LDL-colesterol y de la interacción entre sexo y dosis acumulada. El efecto de la dosis acumulada es significativamente mayor en el grupo de mujeres. El modelo explicaría 41.2% de la variabilidad en el incremento de LDL colesterol durante el seguimiento de 24 semanas.

HDL-colesterol: Se detectó un efecto principal significativo del sexo, de los niveles basales de HDL y del tiempo. Las mujeres y los pacientes con menores basales de HDL presentan mayores incrementos de HDL durante el seguimiento. El modelo ajustado explicaría un 17.0% de la variabilidad en el incremento de HDL en la visita de 24 semanas.

Leptina: Se detectó un efecto principal significativo del antipsicótico, el sexo, la dosis acumulada y los niveles basales de leptina. Los pacientes tratados con risperidona presentan incrementos menores que los tratados con quetiapina y que los tratados con olanzapina. Las mujeres, con menores niveles de leptina basales y que reciben mayor dosis acumulada de antipsicótico durante el seguimiento presentan mayores incrementos de leptina durante el seguimiento. El modelo ajustado explica el 28.9% de la variabilidad en el incremento en

leptina en la visita de 24 semanas y el 25.4% de la variabilidad en las pendientes/trayectorias de cambio de leptina durante el seguimiento.

Adiponectina: Se detectó un efecto principal del tiempo, de la edad, los valores basales de adiponectina y de la interacción entre edad y tiempo, entre adiponectina basal y tiempo y entre sexo y dosis acumulada. Se produce un descenso significativo en los niveles de adiponectina durante el seguimiento. Los pacientes de mayor edad y con menores valores de adiponectina basal presentan mayores cambios durante el seguimiento y mayores pendientes. El efecto de la adiponectina basal y de la edad disminuye con el paso del tiempo. El efecto de la dosis sobre el cambio en adiponectina durante el seguimiento es mayor en mujeres que en varones. El modelo explicaría 27.5% de la variabilidad en los incrementos de adiponectina a las 24 semanas y el 47.7% de la variabilidad en las pendientes/ trayectorias durante el seguimiento.

Tensión arterial sistólica: Se detectó un efecto principal significativo del sexo y de la tensión arterial sistólica basal. Los varones y los pacientes con menor tensión arterial sistólica basal presentan mayores incrementos de tensión arterial sistólica durante el seguimiento. El modelo ajustado explica el 52.8% de la variabilidad en el incremento de tensión arterial sistólica en la visita de 24 semanas.

Tensión arterial diastólica: Se detectó un efecto principal significativo de la edad, la tensión arterial diastólica basal, el uso concomitante de fármacos anticonvulsivos y tabaco durante el seguimiento y de la interacción entre psicosis y dosis acumulada. Los pacientes de mayor edad, con menor TAD basal, que toman anticonvulsivos y que no fuman presentan mayores incrementos de tensión arterial diastólica durante el seguimiento de 24 semanas. El efecto de la dosis acumulada es significativamente mayor en los pacientes con diagnóstico de

trastornos no psicóticos respecto a los pacientes con psicosis. El modelo explica el 60.2% de la variabilidad en el incremento en tensión arterial diastólica durante las 24 semanas de seguimiento y un 15.4% de la variabilidad en las pendientes/trayectorias de cambio de la tensión arterial diastólica durante el seguimiento.

Frecuencia cardíaca: Se detectó un efecto principal de la frecuencia cardíaca basal y de la interacción entre la frecuencia cardíaca basal y el tiempo. Los pacientes con menor frecuencia cardíaca basal presentan mayores incrementos de frecuencia cardíaca durante el seguimiento. El efecto de la frecuencia cardíaca basal sobre el cambio disminuye con el tiempo. El modelo ajustado explica el 56.5% de la variabilidad en el incremento de frecuencia cardíaca durante el seguimiento y el 28.8% de las pendientes/trayectorias de cambio en la frecuencia cardíaca durante el seguimiento.

Pacientes pediátricos

Puntuaciones z de perímetro abdominal: Se detectó un efecto principal del tiempo, el antipsicótico, el sexo, el diagnóstico de psicosis, la dosis acumulada, la puntuación z basal de perímetro abdominal y el uso de alcohol durante el seguimiento, así como de la interacción entre antipsicótico y tiempo, sexo y tiempo, psicosis y tiempo, dosis y tiempo y psicosis y dosis acumulada. Las mujeres, los pacientes tratados con risperidona y olanzapina respecto a los tratados con quetiapina, los pacientes con diagnóstico de psicosis, con menores puntuaciones z de perímetro abdominal en la visita basal y que consumen alcohol presentan mayores incrementos en la puntuación z de perímetro abdominal durante el seguimiento. La pendiente del incremento de z -IMC, es significativamente mayor en mujeres que en hombres, al igual que en pacientes psicóticos respecto a los pacientes sin psicosis. El efecto de la dosis

acumulada es significativamente mayor en el grupo de pacientes pediátricos sin diagnóstico de psicosis. El efecto de la dosis acumulada disminuye con el paso del tiempo. El modelo explicaría un 49.7% de la variabilidad en el incremento en puntuaciones Z de perímetro abdominal en la visita de 24 semanas y 47.4% de la variabilidad en las trayectorias/pendientes individuales.

Glucosa: Se detectó un efecto principal del antipsicótico, los niveles basales de glucosa y el uso concomitante de fármacos anticonvulsivos durante el seguimiento. Los pacientes en tratamiento con risperidona y olanzapina respecto a los tratados con quetiapina, que presentan menores niveles de glucosa en la visita basal y que no toman fármacos anticonvulsivos presentan mayores incrementos de glucosa durante el seguimiento. El modelo explicaría un 39.9% del incremento en glucosa en la visita de 24 semanas.

Insulina: Solo se detectó un efecto principal significativo de los niveles basales de insulina. Los pacientes con menores valores de insulina en la visita basal presentan mayores incrementos durante el seguimiento. El modelo explicaría 8.3% de la variabilidad en el incremento de insulina en la visita de 24 meses.

HOMA-IR: Solo se detectó un efecto principal de los valores de HOMA-IR basales; los pacientes con valores menores de HOMA-IR en la visita basal presentan mayores incrementos durante el seguimiento. El modelo ajustado explicaría 9.3% de la variabilidad en el incremento en HOMA-IR durante el seguimiento.

HbA_{1c}: Se detectó un efecto principal del antipsicótico, del sexo, de los valores basales de HbA_{1c}, del uso de litio durante el seguimiento y la interacción entre sexo y dosis acumulada y entre valores basales de HbA_{1c} y tiempo. Los pacientes que toman quetiapina y risperidona respecto a los que toman olanzapina, los varones, con menores valores basales de HbA_{1c} y

que no toman litio presentan mayores incrementos de HbA_{1c} durante el seguimiento. Las pendientes son significativamente mayores en varones que en mujeres. El efecto de la dosis acumulada aumenta con el paso del tiempo mientras que el efecto de los valores basales de HbA_{1c} disminuye con el paso del tiempo. El modelo explicaría 31.3% de la variabilidad en el incremento de HbA_{1c} en la visita de 24 semanas.

Triglicéridos: Se detectó un efecto significativo del diagnóstico de psicosis, los niveles de triglicéridos basales, el uso de alcohol durante el seguimiento y de la interacción entre antipsicótico y tiempo. Los pacientes con diagnóstico de trastornos psicóticos, que consumen alcohol y con menores niveles basales de TG presentan mayores incrementos de TG durante el seguimiento. Los pacientes tratados con risperidona y olanzapina presentan mayores pendientes que los tratados con quetiapina durante el seguimiento. El modelo explica un 29.8% de la variabilidad en el incremento en triglicéridos durante el seguimiento y un 2.2% de las pendientes/trayectorias individuales de cambio durante el seguimiento.

Colesterol total: Se detectó un efecto significativo del diagnóstico de psicosis, los niveles basales de colesterol y el uso de ansiolíticos durante el seguimiento. Los pacientes con diagnóstico de psicosis, con menores niveles basales de colesterol y que no toman tratamiento concomitante con ansiolíticos presentan mayores incrementos de colesterol durante el seguimiento. El modelo explica el 35.5% de la variabilidad en el incremento de colesterol durante el seguimiento.

LDL-colesterol: Se detectó un efecto principal significativo de la dosis acumulada y los niveles basales de LDL-colesterol. Los pacientes que reciben más dosis acumulada y presentan menores niveles basales de LDL-colesterol presentan mayores incrementos durante el seguimiento. El modelo explica 48.8% de la variabilidad en el incremento de LDL

colesterol en la visita de 24 semanas y 38.6% de la variabilidad en las pendientes/trayectorias de cambio de LDL durante el seguimiento.

HDL-colesterol: Se detectó un efecto significativo del sexo, los niveles basales de HDL colesterol y el uso concomitante de fármacos anticonvulsivos durante el seguimiento así como de la interacción entre sexo y tiempo. El incremento de HDL es significativamente mayor en mujeres, con menores niveles basales de HDL-colesterol y en los pacientes que no toman fármacos anticonvulsivos. En las mujeres se detecta un incremento significativo en la visita de 24 semanas que no se detecta en varones. La pendiente de cambio en HDL es significativamente mayor en las mujeres que en los hombres. El modelo ajustado explica el 5.8% de la variabilidad en el incremento en HDL en la visita de 24 semanas.

Leptina: Se detectó un efecto principal del sexo, del tiempo, de los niveles basales de leptina y del uso concomitante de antidepresivos. Se produce un incremento significativo en los niveles de leptina a lo largo del tiempo. Las mujeres, con menores niveles de leptina basales y que no toman antidepresivos presentan mayores incrementos de leptina durante el seguimiento. El modelo explica el 34.4% de la variabilidad en el incremento en leptina en la visita de 24 semanas.

Adiponectina: Se detectó un efecto principal de los niveles de adiponectina basales y del tiempo, así como de la interacción entre niveles de adiponectina basales y tiempo y entre sexo y dosis acumulada. Se produce un descenso en los niveles de adiponectina durante el seguimiento. Los pacientes con menores valores de adiponectina basales presentan mayores cambios durante el seguimiento. El efecto de los niveles de adiponectina basales sobre el cambio de adiponectina disminuye a lo largo del seguimiento. El efecto de la dosis acumulada sobre el cambio de adiponectina en el seguimiento es significativamente mayor en

las mujeres que en varones. El modelo ajustado explicaría un 25.5% de la variabilidad en el cambio en adiponectina en la visita de 24 semanas.

Tensión arterial sistólica: Se detectó un efecto significativo del sexo, la edad, la dosis acumulada, la TAS basal, el uso de anticolinérgicos y de la interacción entre TAS basal y tiempo. Los varones, de mayor edad, que reciben más dosis acumulada durante el seguimiento, con menores valores de TAS basal y que no toman tratamiento concomitante con anticolinérgicos presentan mayores incrementos en la TAS durante el seguimiento. El efecto de la TAS basal disminuye con el paso del tiempo. El modelo ajustado explicaría el 58.9% de la variabilidad en el incremento en TAS en la visita de 24 semanas y un 45.9% de la variabilidad en las pendientes/trayectorias del cambio de tensión arterial sistólica durante el seguimiento.

Tensión arterial diastólica: Se detectó un efecto principal significativo de la edad y de la TAD. Los pacientes de mayor edad y con menor tensión arterial diastólica basal presentarían mayores incrementos. Se detectó una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo ($F=2.81$, estimación: 0.41, $p=.095$). El modelo explicaría el 84.8% de la variabilidad en el incremento de TAD en la visita de 24 semanas.

Frecuencia cardíaca: Se detectó un efecto significativo de la frecuencia cardíaca basal y del uso concomitante de litio y anticolinérgicos durante el seguimiento. Los pacientes con menores valores de frecuencia cardíaca basal y que no toman litio ni anticolinérgicos presentan mayores incrementos en frecuencia cardíaca durante el seguimiento. El modelo ajustado explicaría el 26.2% de la variabilidad en el incremento de tensión arterial diastólica en la visita de 24 semanas y el 62.5% de la variabilidad en las pendientes/trayectorias del cambio en la frecuencia cardíaca durante el seguimiento.

Factores asociados con el desarrollo de complicaciones metabólicas en pacientes pediátricos y adultos

Pacientes adultos

Incremento de puntuaciones z de IMC clínicamente significativo: Se identificaron como predictores significativos la puntuación z de IMC basal y el antipsicótico. Los pacientes con menores puntuaciones z de IMC en la visita basal ($B=-0.60$, IC 95% [-1.10, -0.11]) y los tratados con olanzapina frente a los tratados con quetiapina (OR 6.50, IC 95% [1.88, 22.42]) presentan mayor riesgo de desarrollar incrementos en z -IMC clínicamente significativos.

Sobrepeso: Se identificó como predictor significativo el sexo. Los varones tendrían mayor riesgo de desarrollar sobrepeso durante el seguimiento (OR 2.78, IC 95% [1.04, 7.41]).

Obesidad: Se identificaron como predictores significativos la puntuación z de IMC en la visita basal, el sexo, la dosis acumulada de antipsicótico durante el seguimiento y la edad. Los pacientes adultos de sexo masculino (OR 542.75, IC 95% [19.41, 15177.78]), con valores mayores de puntuación z de IMC en la visita basal ($B=8.02$, IC 95% [4.35, 11.69]), de menor edad ($B=-0.14$, IC 95% [-0.25, -0.02]) y que reciben mayor dosis de antipsicótico durante el seguimiento ($B=0.06$, IC 95% [0.03, 0.08]), tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad. El tipo de antipsicótico, el uso concomitante de ansiolíticos y antiepilépticos y el consumo de cannabis durante el seguimiento no son predictores significativos en el modelo.

Obesidad abdominal: Se identificaron como predictores significativos la puntuación z de perímetro abdominal en la visita basal y el sexo. Los pacientes adultos mujeres (OR 9.36, IC 95% [1.73, 50.57]) y con valores mayores de puntuación z de perímetro abdominal en la

visita basal ($B=1.89$, IC 95% [0.43, 3.35]) tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad abdominal.

Hiperglucemia: Se identificaron como predictores significativos los niveles de glucosa en la visita basal, la edad y el uso de ansiolíticos durante el seguimiento. Se detectó una tendencia no significativa para el sexo. Los pacientes con mayores niveles de glucosa basal ($B=3.39$, IC 95% [1.96, 4.82]), de mayor edad ($B=0.08$, IC 95% [0.02, 0.14]) y que toman ansiolíticos (OR 4.15, IC 95% [1.15, 14.96]) tienen mayor riesgo de desarrollar hiperglucemia durante el seguimiento. Los varones también muestran una tendencia no significativa hacia la presencia de mayor riesgo respecto a las mujeres (OR 4.37, IC 95% [0.93, 20.57], $p=.062$).

Diabetes: Debido a la baja incidencia de diabetes en la muestra, no fue posible analizar los posibles predictores de esta complicación metabólica en el grupo de adultos.

Resistencia a la insulina: Se identificaron como predictores significativos el índice HOMA-IR basal, la edad, el antipsicótico y el diagnóstico de psicosis. Los pacientes más jóvenes ($B=-0.07$, IC 95% [-0.12, -0.01]), con valores más altos de HOMA-IR en la visita basal ($B=7.76$, IC 95% [4.12, 11.39]) y que no presentan un diagnóstico de psicosis (OR 4.57, IC 95% [1.77, 11.79]) presentarían mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina. No se detectan diferencias por antipsicótico en los análisis *post-hoc*.

Hipertrigliceridemia: Se identificaron como predictores significativos los niveles de triglicéridos en la visita basal, el sexo y la dosis acumulada de antipsicótico durante el seguimiento. Los pacientes pediátricos con mayores niveles de TG en la visita basal ($B=3.35$, IC 95% [1.84, 4.85]), de sexo masculino (OR 2.58, IC 95% [1.05, 6.34]) y que reciben mayores dosis de antipsicótico durante el seguimiento ($B=0.03$, IC 95% [0.00, 0.05]) presentan mayor riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia durante el seguimiento.

Hipercolesterolemia: Se identificó como único predictor significativo los niveles basales de LDL; los pacientes con mayores niveles basales de LDL tienen mayor riesgo de desarrollar hipercolesterolemia durante el seguimiento ($B=1.47$, IC 95% [0.56, 2.39]).

Niveles bajos de HDL: Se identificó como predictor significativo los niveles de HDL en la visita basal. Los pacientes con niveles más bajos de HDL en la visita basal presentarían mayor riesgo de presentar niveles de HDL bajos durante el seguimiento ($B=-1.85$, IC 95% [-2.78, -0.92]).

Dislipemia: En el grupo de pacientes adultos, el número de pacientes que no presenta la complicación en la visita basal es muy bajo, por lo que los análisis de incidencia estuvieron limitados por el tamaño muestral. No se detectó ningún predictor significativo (antipsicótico, sexo, dosis acumulada, niveles basales de colesterol total).

Hipertensión: Se identificaron como predictores significativos la tensión arterial sistólica basal y el uso de fármacos anticonvulsivos durante el seguimiento. Los pacientes con valores mayores de tensión arterial sistólica en la visita basal ($B=0.81$, IC 95% [0.02, 1.61]) y que toman fármacos anticonvulsivos durante el seguimiento (OR 4.15, IC 95% [1.50, 11.48]), presentan mayor riesgo de desarrollar hipertensión durante el tratamiento.

Síndrome metabólico: Se identificó como predictor significativo el uso de antidepresivos durante el seguimiento. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con antidepresivos durante el seguimiento tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico (OR 12.96, IC 95% [2.72, 61.69]).

Pacientes pediátricos

Incremento de puntuaciones z de IMC clínicamente significativas: Se identificaron como predictores significativos la edad, el antipsicótico y el uso concomitante de litio y de estimulantes durante el seguimiento. Los pacientes de mayor edad ($B=0.16$, IC 95% [0.03, 0.28]), en tratamiento con olanzapina (frente a quetiapina: OR 3.62, IC 95% [1.21, 10.86], $p=.015$; frente a risperidona: OR 2.89, IC 95% [1.19, 7.01, $p=.012$]) y que toman litio durante el seguimiento (OR 2.71, IC 95% [1.33, 5.53]) tienen mayor riesgo de presentar incrementos en las puntuaciones z clínicamente significativas. Los pacientes en tratamiento con estimulantes tienen un riesgo menor (OR 0.30, IC 95% [0.10, 0.92]).

Sobrepeso: Se identificaron como predictores significativos la puntuación z de IMC en la visita basal y el uso de anticolinérgicos. Los pacientes con valores mayores de puntuación z de IMC en la visita basal ($B=3.77$, IC 95% [2.52, 5.03], $p<.001$) y que toman anticolinérgicos (OR 6.09, IC 95% [2.01, 18.45]) durante el seguimiento, tienen mayor riesgo de desarrollar sobrepeso.

Obesidad: Se identificaron como predictores significativos la puntuación z de IMC en la visita basal y el sexo, con una tendencia no significativa hacia un efecto principal de la variable antipsicótico. Los pacientes pediátricos con valores mayores de puntuación z de IMC en la visita basal ($B=-1.52$, IC 95% [-3.00, -0.05]) y de sexo femenino (OR 4.59 IC 95% [1.05, 20.06], tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad. Los pacientes en tratamiento con olanzapina presentan una tendencia no significativa a presentar mayor riesgo de desarrollar obesidad que los tratados con quetiapina en los modelos ajustados (OR 32.82, IC 95% [0.52, 2081.57], $p=.132$).

Obesidad abdominal: Se identificaron como predictores significativos la puntuación z de perímetro abdominal en la visita basal, el sexo y la dosis acumulada durante el seguimiento. Los pacientes pediátricos mujeres (OR 3.15, IC 95% [1.16, 8.54]), con valores mayores de puntuación z de perímetro abdominal en la visita basal ($B=1.63$, IC 95% [0.51, 2.75]) y que reciben mayor dosis acumulada durante el seguimiento ($B=0.02$, IC 95% [0.00, 0.05]), tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad abdominal.

Hiperglucemia: Se identificó como predictor significativo la dosis acumulada de antipsicótico durante el seguimiento ($B=0.02$, IC 95% [0.01, 0.03], EE=0.01). Los pacientes que reciben mayor dosis acumulada de antipsicótico durante el seguimiento tienen mayor riesgo de desarrollar hiperglucemia.

Diabetes: Debido a la baja incidencia de diabetes en la muestra, no fue posible analizar los posibles predictores de esta complicación metabólica en el grupo de niños y adolescentes.

Resistencia a la insulina: No se identificó ningún predictor significativo. Se detectó una tendencia no significativa para el sexo y los valores basales de índice HOMA-IR. Los pacientes de sexo masculino (OR 3.10 IC 95% [0.84, 11.42], $p=.089$) y con mayores valores basales de este índice ($B=0.77$, IC 95% [-0.00, 1.55], $p=.051$) podrían tener mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina durante el seguimiento.

Hipertrigliceridemia: Se identificaron como predictores significativos los niveles de triglicéridos en la visita basal, el sexo, el diagnóstico de psicosis y el consumo de alcohol durante el seguimiento. Los pacientes pediátricos con mayores niveles de TG en la visita basal ($B=1.05$, IC 95% [0.29, 1.80]), de sexo masculino (OR 2.74, IC 95% [1.10, 6.81]), con diagnóstico de psicosis (OR 3.63, IC 95% [1.38, 9.56]) y que consumen alcohol (OR 2.83, IC

95% [1.04, 7.66]) durante el seguimiento presentan mayor riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia durante el seguimiento.

Hipercolesterolemia: Se identificó como único predictor significativo en el modelo los niveles basales de colesterol total. Los pacientes con mayores niveles de colesterol total en la visita basal presentan mayor riesgo de desarrollar hipercolesterolemia durante el seguimiento ($B=0.97$, IC 95% [0.51, 1.42]).

Niveles bajos de HDL: Se identificaron como predictores significativos los niveles de HDL en la visita basal, el uso concomitante de fármacos antidepresivos, anticonvulsivos y anticolinérgicos y el consumo de cannabis durante el seguimiento. Los pacientes con valores más bajos de HDL en la visita basal ($B=-2.68$, IC 95% [-4.51, -0.86]), que toman antidepresivos (OR 4.48, IC 95% [1.39, 14.45]), anticonvulsivos (OR 4.13, IC 95% [1.41, 12.07]) o anticolinérgicos (OR 7.12, IC 95% [1.99, 25.40]) o consumen cannabis (OR 5.87, IC 95% [1.28, 26.88]) durante el seguimiento, muestran mayor riesgo de presentar niveles bajos de HDL durante el seguimiento.

Dislipemia: Se identificaron como predictores significativos los valores basales de colesterol total, LDL y HDL colesterol y triglicéridos, el sexo, el diagnóstico de psicosis y el consumo de alcohol durante el seguimiento. Los pacientes con valores mayores de colesterol total ($B=5.27$, IC 95% [2.25, 8.30]) y menores niveles basales de LDL colesterol ($B=-3.77$, IC 95% [-6.69, -0.85]), HDL colesterol ($B=-2.12$, IC 95% [-3.54, -0.70]) y triglicéridos ($B=-1.57$, IC 95% [-2.27, -0.37]) en la visita basal, de sexo masculino (OR 2.48, IC 95% [1.05, 5.89]), con diagnóstico de un trastorno psicótico (OR 3.34, IC 95% [1.49, 7.49]) y los pacientes que consumen alcohol durante el seguimiento (OR 4.39, IC 95% [1.67, 11.50]) tienen mayor riesgo de desarrollar dislipemia.

Hipertensión: Se identificaron como predictores significativos los valores basales de tensión arterial sistólica y diastólica. Los pacientes con mayores valores basales de TAS y menores valores basales de TAD tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión durante el seguimiento.

Síndrome metabólico: Se identificaron como predictores significativos la puntuación z de IMC en la visita basal ($B=0.75$, IC 95% [0.28, 1.22], $EE=0.24$) y el tratamiento concomitante durante el seguimiento con anticonvulsivos (OR 5.23, IC 95% [1.45, 18.77]). Los pacientes con mayores puntuaciones z de IMC en la visita basal y que reciben tratamiento concomitante con fármacos anticonvulsivos durante el seguimiento presentan mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico durante el seguimiento.

“En riesgo para la salud”: Se identificaron como predictores significativos la puntuación z de IMC en la visita basal ($B=5.05$, IC 95% [3.18, 6.93]) y el uso de cocaína (OR 36.02, IC 95% [6.18, 210.63]) durante el seguimiento. Los pacientes con valores mayores valores de z -IMC en la visita basal y que consumen cocaína durante el seguimiento, tienen mayor riesgo de pasar a estar en ‘riesgo para la salud’ durante el seguimiento.

Discusión

En este trabajo se exploran por primera vez de forma específica en un estudio prospectivo las diferencias en el perfil de efectos adversos de tipo metabólico asociado al uso de antipsicóticos de segunda generación en pacientes pediátricos y adultos con mínima exposición previa a antipsicóticos. Para ello, se ha empleado una muestra representativa de los pacientes que reciben antipsicóticos de segunda generación en los servicios de hospitalización y consultas externas de varios hospitales universitarios en nuestro medio. Nuestro trabajo indica que los niños tienen mayor riesgo de sufrir aumento de peso durante el tratamiento con ASG (tras controlar por el aumento de peso esperable por la edad y otras posibles variables de confusión). El efecto de la edad sobre los cambios en la composición corporal parece variar en función del fármaco y ser especialmente marcado en el caso de la olanzapina. A nivel metabólico, los adultos parecen mostrar mayor riesgo de desarrollar alteraciones en los parámetros lipídicos. El efecto de los cambios en el peso sobre el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina podría estar incrementado en niños y adolescentes. Nuestros resultados sugieren un efecto diferencial de la edad y del tipo de fármaco empleado sobre el riesgo metabólico asociado al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación, que debe ser tenido en cuenta en la práctica clínica habitual.

Análisis de los datos basales

En nuestra muestra, los pacientes adultos y pediátricos presentan diferencias significativas respecto al grupo de controles en algunas variables metabólicas en la visita basal. En el grupo de pacientes adultos estas diferencias se dan fundamentalmente en parámetros lipídicos mientras que en pacientes pediátricos se dan predominantemente en parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa. En el caso de los niños y los adolescentes, el patrón de alteraciones respecto del grupo de controles es similar cuando se analiza la muestra sin exposición previa a antipsicóticos (*naïve*), mientras que en los adultos se detectan diferencias en un mayor número de variables, lo que sugiere que estos hallazgos no son consecuencia del efecto agudo de la toma de medicación durante los primeros días de tratamiento. De hecho, cuando se compara a los pacientes *naïve* con los *cuasi-naïve* se detectan mayores alteraciones en el primer grupo. Estos resultados se mantienen tras controlar por la edad, el sexo y el uso de tabaco, alcohol y otras sustancias y sugieren, en la línea de estudios previos realizados en pacientes pediátricos y adultos con psicosis,^{222-225,334} que los pacientes con trastornos mentales pueden presentar alteraciones metabólicas incluso antes de iniciar tratamiento psicofarmacológico. En este sentido, en la submuestra de niños y adolescentes *naïve* con diagnóstico de psicosis también detectamos este mismo patrón de alteraciones, con valores incrementados de insulina y del índice de resistencia a la insulina HOMA-IR y menores valores de HDL y HbA_{1c} respecto a los controles. Estos hallazgos son consistentes con un estudio realizado en pacientes con primeros episodios psicóticos de inicio temprano sin exposición previa a antipsicóticos, en el que también se detectaron niveles elevados de HOMA-IR en el grupo de pacientes antes de iniciar el tratamiento.³³⁵

Estos resultados podrían ser consecuencia de la existencia de vías fisiopatológicas comunes para el desarrollo de enfermedades metabólicas y enfermedades psiquiátricas o reflejar el

efecto algún mecanismo intermedio común como la inflamación.^{146,227} En este sentido, en los pacientes con psicosis *naïve* también se han descrito previamente alteraciones en parámetros inflamatorios previas al inicio del tratamiento^{336,337} y algunas de estas alteraciones afectan a marcadores asociados con el riesgo de desarrollar diabetes y otras complicaciones metabólicas en el futuro como la IL-6 y la proteína C reactiva,³³⁸ lo que apoyaría la implicación de estos mecanismos en la comorbilidad entre trastornos mentales y el desarrollo de complicaciones metabólicas.

Cambios longitudinales en z-IMC y otros parámetros antropométricos, metabólicos, hormonales y cardiovasculares en los pacientes pediátricos y adultos

De acuerdo con la evidencia previa, el tratamiento con ASG se asoció con incrementos significativos en las puntuaciones *z* de IMC en pacientes pediátricos y adultos tratados con los tres ASG principales en nuestra muestra (risperidona, olanzapina y quetiapina),^{54,95,174,176,177,179,235,241} a excepción de la quetiapina en el grupo de adultos. El análisis de las trayectorias sugiere un curso temporal de estos cambios compatible con el descrito en estudios previos, con mayores pendientes en los pacientes tratados con olanzapina en ambos grupos de edad. Los hallazgos para el resto de parámetros de composición corporal van en la misma línea, como es de esperar, aunque en el grupo de pacientes adultos, se detecta un menor efecto del tiempo sobre el perímetro abdominal (empleando puntuaciones absolutas y puntuaciones *z*). Esto sugiere que el depósito de masa grasa a nivel abdominal puede ser mayor en el grupo de pacientes pediátricos. Teniendo en cuenta la asociación del perímetro abdominal con el riesgo de síndrome metabólico y otras complicaciones relacionadas,³³⁹ este efecto diferencial en los cambios en la composición corporal podría tener importantes consecuencias en el grupo de niños y adolescentes.

En el grupo de pacientes adultos tratados con ASG en su conjunto, también se detectaron incrementos significativos en colesterol total, LDL-colesterol y leptina. En el grupo de pacientes pediátricos se detectaron incrementos significativos en colesterol total, LDL-colesterol, triglicéridos, leptina y tensión arterial diastólica. Estos hallazgos son compatibles con estudios previos en adultos y niños que reportan cambios en los parámetros lipídicos asociados al tratamiento con ASG en pacientes con mínima exposición previa a ASG.^{190,237,241,243} Los tamaños del efecto para los cambios antropométricos son en general de magnitud grande, mientras que los tamaños del efecto para los cambios metabólicos se encuentran en el rango de pequeño-medio.

El perfil de cambios longitudinales en parámetros metabólicos parece ser dependiente del grupo de edad y el antipsicótico. De acuerdo con estudios previos detectamos que el tratamiento con ASG se asocia con incrementos en parámetros relacionados con la homeostasis de la glucosa principalmente en los pacientes tratados con olanzapina.^{186,192,237}

En el caso de los niños no se alcanzó la significación estadística, pero la magnitud de los tamaños del efecto para la insulina, HOMA-IR y la glucosa (que para la visita de 12 semanas son muy similares a las detectadas en el estudio SATIETY: $d=0.46$, $d=0.58$ y $d=0.47$, respectivamente, en nuestro estudio, frente a $d=0.37$, $d=0.33$ y $d=0.35$, respectivamente, reportados en el estudio SATIETY)²³⁷ sugiere que se puede tratar de un problema de tamaño muestral en el grupo de niños y adolescentes tratados con olanzapina. En el caso de la risperidona, detectamos incrementos significativos en el grupo de pacientes pediátricos pero no en el de adultos. Nuestros hallazgos están en la línea de estudios previos en población infanto-juvenil que asocian el tratamiento con risperidona con incrementos significativos en la glucosa y otros parámetros relacionados y señalan su potencial diabetogénico en este grupo de edad,^{235,241,340} aunque en el estudio SATIETY no se detectó un efecto significativo de la

risperidona sobre los cambios en parámetros relacionados con la homeostasis de la glucosa.²³⁷

El perfil de alteraciones lipídicas también podría ser dependiente de la edad. En el grupo de pacientes pediátricos tratados con risperidona y olanzapina se detectan principalmente incrementos significativos en los triglicéridos, en la línea de lo reportado en el estudio SATIETY²³⁷ mientras que en los adultos estos fármacos se asocian con incrementos significativos en colesterol total y LDL-colesterol. En el caso de la quetiapina, las alteraciones lipídicas podrían ser mayores en el grupo de niños y adolescentes, en los que se detectan incrementos significativos en colesterol total y LDL-colesterol y un aumento transitorio de los triglicéridos en la visita de 6 semanas. La presencia de efectos adversos relacionados con el perfil lipídico en pacientes pediátricos tratados con quetiapina es compatible con los hallazgos del estudio SATIETY y un meta-análisis previo, que señalan que la quetiapina podría asociarse a incrementos en los triglicéridos y colesterol similares o mayores a los reportados para la olanzapina y superiores a los del resto de ASG analizados en niños y adolescentes.^{235,237}

No se detectan cambios significativos en la prevalencia de la mayoría de complicaciones metabólicas, a excepción de las relacionadas con el peso. En el caso de los niños se detecta un incremento en la prevalencia de obesidad abdominal y una tendencia no significativa en la misma dirección para la obesidad, mientras que en adultos la diferencia es significativa en el caso del sobrepeso. Esto orienta a que es más probable que los niños experimenten cambios extremos en el peso, que condicionen que crucen el umbral de la obesidad durante las primeras 24 semanas de seguimiento. En el caso de los niños tratados con todos los ASG y en el grupo tratado con risperidona, se detecta además un incremento del porcentaje de pacientes “en riesgo para la salud” (presencia de obesidad o de sobrepeso más al menos una

complicación metabólica asociada),²⁸⁵ cuya frecuencia prácticamente se triplica durante el seguimiento de 24 semanas, en la línea de otros estudios realizados por nuestro grupo empleando muestras que se solapan parcialmente con la muestra actual.^{241,250} Se detecta un incremento de la prevalencia de hipertrigliceridemia en ambos grupos de edad y de dislipemia en el grupo de niños tratados con quetiapina, lo que apoya que este fármaco podría tener un efecto más marcado sobre las alteraciones lipídicas en este grupo de edad. No detectamos un efecto significativo del tiempo sobre la prevalencia de alteraciones en el metabolismo en la glucosa, aunque la prevalencia de resistencia a la insulina en nuestra muestra en la visita de 12 meses en el grupo de niños y adolescentes también es comparable a la reportada en el estudio SATIETY.²³⁷

La baja prevalencia de algunas de las complicaciones metabólicas, sobre todo en el grupo de niños y adolescentes, así como el pequeño tamaño muestral de algunos subgrupos limita las posibilidades de llevar a cabo los análisis de ecuaciones de estimación generalizada. Es probable que estos factores hayan impedido replicar los hallazgos de estudios previos de nuestro grupo en los que se reportaba un incremento significativo en el porcentaje de pacientes pediátricos “en riesgo para la salud” durante un seguimiento de 6 meses en los pacientes tratados con olanzapina,²⁴¹ cuya prevalencia aumenta de forma nominal desde 5.6% a 37.5% en nuestra muestra. Tampoco detectamos un incremento en la prevalencia de síndrome metabólico, que ha sido reportado en otros estudios realizados en niños y adolescentes tratados con ASG.^{243,339,340} Sin embargo, hay que tener en cuenta que dichos estudios cuentan con un seguimiento más largo o se basan en muestras de pacientes con mayor tiempo de exposición a antipsicóticos en el momento en el que se mide la frecuencia del síndrome metabólico.

Diferencias entre pacientes y controles

En ambos grupos de edad, se detectan diferencias significativas respecto a controles en los incrementos de z -IMC y el resto de parámetros antropométricos con tamaños del efecto grandes, lo que es consistente con la literatura previa basada en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo.^{95,235} En el grupo de adultos, se detectan diferencias significativas en la visita de 12 semanas en insulina y HOMA-IR, mientras que en ambos grupos de edad se detectan menores incrementos de HbA_{1c} respecto a controles durante las 24 semanas de seguimiento. Resulta complicado interpretar este hallazgo, teniendo en cuenta que los valores de hemoglobina glicosilada ofrecen información sobre el control glucémico en los dos o tres meses anteriores a la determinación,³⁴¹ por lo que se esperaría que los pacientes tratados con ASG no experimentaran cambios en este parámetro durante las primeras semanas de tratamiento. Teniendo en cuenta que los niveles de glucosa no presentan incrementos significativos durante el seguimiento en la mayoría de los grupos, es posible que la normoglucemia se esté manteniendo a costa de un sobreesfuerzo pancreático y que las alteraciones esperables en HbA_{1c} no se manifiesten hasta más adelante. Futuros estudios podrían ofrecer información adicional sobre la evolución temporal de HbA_{1c} en pacientes que reciben tratamiento antipsicótico, más aun teniendo en cuenta que en la visita basal el grupo de todos los pacientes pediátricos y el subgrupo de pacientes pediátricos *naïve* en nuestra muestra presentan menores valores basales de HbA_{1c} que los controles, que coexisten con niveles elevados de insulina y HOMA-IR. Hay que tener en cuenta que un estudio reciente detectó que los niveles bajos de HbA_{1c} podían constituir uno de los principales predictores de aumento de peso en un grupo de niños y adolescentes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo incluidos en el estudio TEOSS (*Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders*),³⁰⁴ por lo que la relevancia de este factor para el desarrollo de efectos

secundarios de tipo metabólico asociados al tratamiento con ASG debe seguir siendo estudiada, especialmente en población infanto-juvenil. En el caso de los niños y adolescentes, hay que tener en cuenta además que la comparación para HbA_{1c} se establece con un grupo de controles relativamente pequeño en el que la tendencia durante las 24 semanas de seguimiento es a presentar incrementos en los valores de HbA_{1c} .

En el grupo de adultos se detectan diferencias significativas respecto a controles en todos los parámetros lipídicos menos en HDL-colesterol, mientras que en el grupo de niños las diferencias son solo significativas para los triglicéridos en la visita de 6 semanas. Teniendo en cuenta que los tamaños de los efectos para las diferencias respecto a los controles no difieren de forma marcada en ambos grupos de edad con valores de $d \sim 0.4-0.5$, las diferencias en la significación entre ambos grupos de edad pueden ser más bien consecuencia del tamaño muestral del grupo de controles pediátricos y no tanto el resultado de diferencias reales entre ambos grupos de edad en este sentido.

En el caso de la leptina y adiponectina, solo detectamos diferencias significativas respecto a controles en el grupo de adultos, con tamaños del efecto medio-grandes para la leptina y pequeño-medios para la adiponectina. Los tamaños del efecto para ambos parámetros en el grupo de pacientes pediátricos es menor, lo que sugiere que el efecto de los ASG sobre estos dos parámetros puede ser mayor en el grupo de adultos y no ser meramente debido a la presencia de un grupo control pequeño en los niños y adolescentes. En el grupo de controles pediátricos, la evolución temporal de este parámetro parece también ser diferente a la que se detecta en controles adultos. De hecho, cuando se comparan las trayectorias en los controles de ambos grupos de edad, se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del grupo de edad en los análisis ajustados ($F=2.9$, $p=.092$), con una diferencia significativa entre ambos grupos de controles en la visita de 24 semanas ($d=0.64$,

$p=.023$), lo que podría explicarse por cambios evolutivos en estos parámetros durante la infancia y adolescencia,¹⁷² que podrían subyacer al diferente patrón que detectamos en los análisis en comparación con controles en ambos grupos de edad.

En el grupo de pacientes adultos se detecta un riesgo incrementado de desarrollar la mayoría de las complicaciones metabólicas estudiadas respecto a los controles, con diferencias significativas en el riesgo de desarrollar síndrome metabólico. A pesar de que algunas de estas diferencias no son significativas en la visita de 24 semanas, probablemente debido al tamaño muestral y la baja incidencia en el grupo control para algunas de estas complicaciones, los datos sugieren que el riesgo metabólico aumenta de forma significativa en los pacientes adultos tratados con ASG durante un seguimiento de tan solo 24 semanas. En el caso de los niños, solo es posible detectar diferencias significativas en las variables relacionadas con el peso, con un riesgo incrementado en pacientes respecto a controles de desarrollar incrementos de z -IMC clínicamente significativos y mayor incidencia durante el seguimiento de obesidad abdominal. Los aumentos de peso clínicamente significativos y la obesidad abdominal durante la adolescencia se han asociado de forma significativa con el riesgo de síndrome metabólico y otras complicaciones relacionadas,³¹⁹ por lo que estos cambios pueden constituir un indicador precoz del riesgo metabólico incrementado asociado al tratamiento con ASG.³³⁹ Se debe tener en cuenta que algunos estudios sugieren que los cambios en el IMC durante la adolescencia podrían tener más relevancia que la puntuación absoluta de IMC alcanzada sobre el riesgo de presentar complicaciones metabólicas en el futuro, por lo que estos cambios rápidos en los parámetros de composición corporal podrían ser especialmente preocupantes en niños y adolescentes.²⁶⁸ Debido al pequeño tamaño muestral del grupo de controles pediátricos y a que la incidencia de complicaciones metabólicas en este grupo es de 0% en la mayoría de los análisis no es posible efectuar

muchas de las comparaciones, por lo que la interpretación de los hallazgos negativos en este grupo debe realizarse con cautela.

Diferencias por antipsicótico

En el grupo de adultos, la olanzapina se asocia con incrementos significativamente mayores en z -IMC que la quetiapina, con tamaños del efecto en la visita de 24 semanas de $d=0.84$ y sin diferencias significativas entre risperidona y olanzapina. En el caso de los niños, se detecta una diferencia significativa entre la olanzapina y la risperidona y la quetiapina, con tamaños del efecto para la diferencia en la visita de 24 semanas de $d=1.31$ y $d=1.52$, respectivamente. Nuestros hallazgos sugieren que el tratamiento con olanzapina se asocia con mayores aumentos de peso en ambos grupos de edad, en la línea de la evidencia previa.^{95,174,235,241} La comparación de la magnitud de las diferencias con la risperidona y la quetiapina en cada grupo de edad, sugiere que el riesgo asociado a la olanzapina puede ser mayor en niños y adolescentes. El patrón de diferencias en otros parámetros antropométricos es similar al detectado para las puntuaciones z -IMC, aunque cabe destacar que en el grupo de niños los tamaños de los efectos para las diferencias entre la olanzapina y la risperidona y la quetiapina en el perímetro abdominal parece ser de mayor magnitud que para el peso y el IMC, en la línea de lo que se detectaba al analizar los cambios en las trayectorias longitudinales. En el grupo de adultos, la magnitud de los tamaños del efecto es similar para todas las medidas. Esto sugiere que la olanzapina puede predisponer a un depósito de grasa abdominal desproporcionado respecto al incremento total en z -IMC preferentemente en niños y adolescentes. En este sentido, un estudio reciente en el que se aleatorizó a 144 niños y adolescentes con trastornos de conducta a recibir tratamiento con olanzapina, risperidona y aripiprazol y que empleó absorciometría dual de rayos X para medir la masa grasa corporal y

resonancia magnética nuclear para medir la adiposidad abdominal detectó que la olanzapina se asociaba con mayores incrementos totales en la masa grasa corporal y mayor depósito subcutáneo de grasa a nivel abdominal que la risperidona y el aripiprazol.³⁴² Teniendo en cuenta la asociación entre el perímetro abdominal y el riesgo metabólico,^{319,339} este patrón de incremento del perímetro abdominal en niños y adolescentes tratados con olanzapina podría subyacer al mayor riesgo metabólico que se ha descrito previamente para este fármaco en población infanto-juvenil, más allá del derivado meramente de su asociación con mayores incrementos absolutos en el IMC respecto a otros antipsicóticos.

En contra de nuestras expectativas, no detectamos un efecto significativo del antipsicótico empleado sobre el cambio en parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa en el grupo de adultos en los análisis ajustados. Estudios previos a corto y largo plazo han señalado que el riesgo de presentar alteraciones en el metabolismo de la glucosa podría estar incrementado en el grupo de pacientes que reciben olanzapina y probablemente quetiapina en mayor medida que los que reciben risperidona.^{180,186,192} Los pequeños tamaños del efecto que se detectan para las diferencias entre los tres antipsicóticos para la mayoría de estas variables en todas las visitas apoyan que la falta de detección de diferencias no es meramente la consecuencia de la potencia estadística, sino que puede reflejar un perfil similar de los tres fármacos en este sentido en una muestra mixta a nivel diagnóstico y con mínima exposición previa antipsicóticos. No puede destacarse un posible efecto del diagnóstico en las diferencias previamente reportadas en muestras predominantemente constituidas por pacientes con trastornos psicóticos, dada la vulnerabilidad de los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos a desarrollar alteraciones en el metabolismo de la glucosa y diabetes.³⁴³

En los pacientes pediátricos, se detectan incrementos mayores de glucosa en los pacientes tratados tanto con olanzapina como risperidona que en los pacientes tratados con quetiapina

en la visita de 12 semanas, sin diferencias significativas en la visita de 24 semanas. Estos resultados podrían reflejar cambios iniciales en la homeostasis de la glucosa que tienden a regularse posteriormente a través de un incremento de la actividad de las células β pancreáticas en las fases precoces del desarrollo de la resistencia a la insulina. En este sentido, sí se detectan diferencias significativas en la visita de 24 semanas en HOMA-IR (como parámetro indicativo de la resistencia a la insulina) en el grupo de pacientes tratados con risperidona respecto a los tratados con quetiapina, sugestivas de mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina en los pacientes tratados con este fármaco. Estos hallazgos sugieren que el perfil de efectos adversos de la risperidona en niños y puede incluir alteraciones en el metabolismo de la glucosa, en la línea de estudios previos.²³⁵ En el caso de la olanzapina, el pequeño tamaño muestral para los análisis de insulina y HOMA-IR y de HbA_{1c} hace que los resultados negativos y los hallazgos relativos a HbA_{1c} deban ser interpretados con cautela.

La falta de diferencias por antipsicótico en parámetros lipídicos en ambos grupos de edad contradice estudios previos que han hallado mayores alteraciones lipídicas en pacientes tratados con olanzapina y posiblemente quetiapina tanto en pacientes adultos como pediátricos.^{180,193,194,235} Sin embargo, muchos de estos estudios realizan un control incompleto por posibles variables de confusión como el uso de alcohol que puede afectar los parámetros lipídicos. Los resultados de la cohorte de primeros episodios psicóticos *naïve* PAFIP sugieren que algunas de las diferencias que se detectan en los parámetros lipídicos entre diferentes ASG en la visita de 12 semanas, pueden desaparecer en seguimientos más prolongados.^{179,191}

Tampoco detectamos diferencias significativas entre antipsicóticos en los cambios en leptina y adiponectina durante el seguimiento en los pacientes adultos, a pesar de que estudios previos han detectado mayores incrementos en leptina en los pacientes tratados con

olanzapina, seguido de la risperidona.¹¹⁹ En el caso de los niños y adolescentes, sí se detectan diferencias significativas en la leptina a favor de los pacientes tratados con olanzapina, en la línea de estos estudios previos, pero solo en la visita de 12 semanas. Aunque el pequeño tamaño muestral para los análisis en la visita de 24 semanas puede haber influido en la falta de detección de diferencias significativas en esta visita, los tamaños del efecto, que son de magnitud menor de los que se detectan en la visita de 12 semanas, sugieren que el efecto diferencial de la olanzapina sobre este parámetro podría tener lugar preferentemente durante las primeras semanas de tratamiento, con una disminución posterior de este efecto tras 12 semanas de seguimiento. Este patrón de tamaños del efecto para las diferencias entre la olanzapina y los otros dos antipsicóticos en los cambios en la leptina en las diferentes visitas no refleja el patrón para los cambios en z -IMC (donde la magnitud de los tamaños del efecto para las diferencias entre olanzapina y quetiapina y risperidona alcanza su máximo en la visita de 24 semanas), lo que sugiere cierta independencia de las variaciones temporales de la leptina respecto a los cambios en el peso en población infanto-juvenil y un posible efecto directo del antipsicótico sobre dichas variaciones en sus niveles.¹¹⁶ Futuros estudios deberán explorar el curso temporal de los cambios en la leptina y adiponectina en muestras más amplias de pacientes pediátricos y adultos con mínima exposición a antipsicóticos, para analizar de forma específica el grado de contribución del aumento de peso y del efecto directo del antipsicótico en las variaciones temporales en estas hormonas en pacientes tratados con ASG.

El análisis de las complicaciones metabólicas solo detecta diferencias entre los tres antipsicóticos para variables relacionadas con la composición corporal, con mayor riesgo en ambos grupos de edad para los pacientes tratados con olanzapina. La falta de diferencias significativas en otros parámetros no indica que los perfiles de efectos adversos sean

equiparables entre antipsicóticos debido a la baja incidencia de muchas de estas complicaciones. En este sentido, el análisis de los OR apoyaría los hallazgos basados en los análisis de variables cuantitativas en población pediátrica de una mayor vulnerabilidad a presentar alteraciones en los parámetros lipídicos en pacientes tratados con quetiapina respecto a los tratados con risperidona y sugeriría mayor riesgo de síndrome metabólico en los pacientes adultos tratados con olanzapina, en la línea de estudios previos realizados en adultos.¹⁹⁸

Considerando todos los resultados de los análisis por antipsicótico en conjunto, parece que el efecto diferencial de los diferentes ASG para el desarrollo de algunas complicaciones metabólicas se pone de manifiesto principalmente en los cambios en la composición corporal y parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa y podría ser más marcado en el grupo de niños y adolescentes que en el de adultos, aunque este hallazgo debe ser replicado en muestras independientes más homogéneas en cuanto al tamaño muestral y a las características demográficas y clínicas de los grupos estudiados.

Efecto de la edad sobre los cambios en z-IMC

Los análisis ajustados detectan un efecto significativo del grupo de edad sobre los cambios en z-IMC en el grupo de pacientes tratados con todos los ASG y en los tratados con olanzapina y quetiapina. En el grupo de pacientes tratados con risperidona se detecta una tendencia no significativa en el mismo sentido. Teniendo en cuenta que sí se detecta un efecto significativo de la edad como variable cuantitativa sobre los cambios en z-IMC durante el seguimiento y un efecto principal significativo del grupo de edad sobre el riesgo de desarrollar incrementos de z-IMC clínicamente significativos en el grupo de pacientes tratados con risperidona, nuestros hallazgos sugieren que el incremento de peso asociado a los ASG sería mayor en los

pacientes pediátricos que en los adultos para los tres antipsicóticos. Los análisis empleando la edad como variable cuantitativa y utilizando otras categorizaciones de la edad en tres y cuatro grupos ofrecen resultados comparables, lo que apoya la robustez de nuestros hallazgos. Los análisis de sensibilidad en la muestra con buena adherencia también muestran una magnitud y dirección de los efectos similares a las de los análisis en la muestra completa, lo que sugiere que las diferencias entre ambos grupos de edad no serían únicamente consecuencia de mejor adherencia en el grupo de niños y adolescentes, donde los cuidadores pueden estar más implicados la supervisión del tratamiento.

Nuestros resultados son consistentes con una revisión previa realizada en pacientes tratados con risperidona²⁰⁹ y dos estudios basados en la comparación de datos obtenidos en los ensayos de autorización para la olanzapina a corto y medio-largo plazo.^{275,276} Ningún estudio previo ha proporcionado previamente datos sobre el posible efecto de la edad sobre los efectos adversos de tipo metabólico en los pacientes tratados con quetiapina. El hallazgo de mayor incremento de peso en los pacientes tratados con olanzapina también es compatible con el reportado en una revisión sistemática y meta-análisis comparando la eficacia y seguridad a corto plazo de diferentes opciones farmacológicas en pacientes pediátricos y adultos con trastorno bipolar.⁵⁷ También se encuentra en la línea de un estudio realizado sobre una base de datos de notificación espontánea de efectos adversos post-autorización que reportó mayor riesgo de notificación de incrementos de peso significativos en los niños y adolescentes tratados con olanzapina respecto a los adultos.²⁷⁷

Nuestro estudio permite replicar estos hallazgos dando respuesta a algunas de las limitaciones de estos estudios previos, que podrían haber condicionado una sobre-estimación del aumento de peso en niños y adolescentes, como la comparación de pacientes con diferentes grados de exposición previa a antipsicóticos^{57,209,275,276} o la falta de control^{57,275,276} o control

insuficiente²⁰⁹ en las comparaciones por los cambios en la composición corporal esperables por el desarrollo evolutivo en el grupo de niños y adolescentes. Nuestros resultados no replican los del único estudio previo realizado en pacientes pediátricos y adultos *naïve* a antipsicóticos.²⁵² El pequeño tamaño muestral, las diferencias en la distribución de diagnósticos entre ambos grupos de edad por las que no se controlaron los análisis y el diseño retrospectivo de este estudio previo puede explicar que los autores no detectaran diferencias significativas en el aumento de peso entre ambos grupos de edad.²⁵²

El efecto de la edad parece mayor en el grupo de pacientes tratados con olanzapina, con tamaños del efecto para la diferencia entre los pacientes pediátricos y adultos grandes ($d=0.88$ y $d=1.10$ en las visitas de 12 y 24 semanas, respectivamente). Para la quetiapina se detectan tamaños del efecto medios ($d=0.62$ y $d=0.46$, en las visitas de 12 y 24 semanas, respectivamente) mientras que para la risperidona se detectan tamaños del efecto medio-pequeños ($d=0.46$ y $d=0.39$, en las visitas de 12 y 24 semanas, respectivamente). En esta línea, los análisis de la edad como variable cuantitativa sugieren que la varianza explicada por la edad tras controlar por otros posibles predictores como la dosis acumulada y posibles variables de confusión sería mayor en el grupo de pacientes tratados con olanzapina (19.4% y 10.7% en las visitas de 12 y 24 semanas, respectivamente) que en los pacientes tratados con risperidona y quetiapina, donde la varianza explicada por la edad en el incremento de z-IMC es inferior al 5%. Estos hallazgos apoyan que todos los ASG evaluados en este estudio podrían asociarse a mayor aumento de peso en pacientes pediátricos, pero que la magnitud del efecto de la edad podría ser modulada por el fármaco específico empleado.

En los análisis comparando niños y adolescentes tratados con risperidona ajustados por posibles variables de confusión no detectamos diferencias significativas en el incremento de z-IMC entre ambos grupos. Estos hallazgos van en la línea de datos previos de nuestro grupo

en una muestra que se solapa parcialmente con la muestra actual²⁴¹ y otros estudios previos que no han reportado un efecto significativo de la edad sobre los cambios en la composición corporal dentro del grupo de pacientes pediátricos tratados con risperidona,^{237,240,247,248,304} aunque otros estudios sí detectan diferencias.²⁵⁹ Debido al pequeño tamaño muestral, no fue posible efectuar este tipo de análisis comparando niños y adolescentes en la submuestra de olanzapina, lo que podría haber sido especialmente interesante teniendo en cuenta su perfil de riesgo asociado a la edad en nuestra muestra. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la baja prescripción de olanzapina en niños puede ser en realidad un reflejo de un buen cumplimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

El mayor riesgo asociado a la edad detectado en los pacientes tratados con la olanzapina podría ser consecuencia de su mayor efecto general sobre el peso, sobre todo en el grupo de pacientes pediátricos. Los tamaños del efecto para los cambios longitudinales en *z*-IMC en los pacientes tratados con olanzapina son mayores que los correspondientes a la risperidona y quetiapina en ambos grupos de edad, pero la magnitud de la diferencia con la quetiapina y risperidona cuando se comparan los tres antipsicóticos entre sí es mayor en el grupo de pacientes pediátricos, con tamaños del efecto grandes y muy grandes. Nuestros hallazgos proporcionan apoyo empírico adicional a las recomendaciones de no emplear la olanzapina como primera línea de tratamiento en pacientes pediátricos debido al exceso de riesgo sobre los cambios en composición corporal.³⁴⁴

El análisis de las trayectorias de los pacientes tratados con olanzapina sugiere que el incremento de *z*-IMC podría ser bastante similar en ambos grupos de edad durante las primeras 6 semanas de tratamiento ($d=0.06$ para las diferencias entre ambos grupos de edad en esta visita), pero mientras que en el grupo de pacientes adultos la velocidad de aumento de *z*-IMC podría tender a atenuarse posteriormente, los pacientes pediátricos continuarían

incrementando su *z*-IMC de forma más rápida (mayor pendiente) y más mantenida en el tiempo. En este sentido, los análisis detectan un efecto de la interacción entre grupo de edad y tiempo, lo que apoya la presencia de trayectorias diferentes entre ambos grupos de edad a partir de la visita de 6 semanas. Cuando se analizan los tamaños del efecto para los cambios longitudinales en ambos grupos de edad entre visitas, se detectan mayores incrementos en pacientes pediátricos entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.93$, $p<.001$ en pacientes pediátricos frente a $d=0.18$, $p=.056$ en pacientes adultos) y de 12 y 24 semanas ($d=0.74$, $p<.001$ en pacientes pediátricos, frente a $d=0.44$, $p=.056$ en pacientes adultos). Para la quetiapina y la risperidona no se detecta un efecto significativo de la interacción entre grupo de edad y tiempo, lo que sugiere que las trayectorias de cambio de peso no son significativamente diferentes entre pacientes pediátricos y adultos. De hecho, los tamaños del efecto para las diferencias entre ambos grupos de edad en el incremento de *z*-IMC desde la visita basal son bastante similares en las tres visitas de seguimiento, lo que sugiere que los pacientes pediátricos presentan mayores incrementos de *z*-IMC que los adultos a un ritmo más constante durante el seguimiento y que el incremento excesivo en el grupo de niños acontece desde las primeras semanas de tratamiento. La diferencia máxima entre ambos grupos de edad parece alcanzarse a las 12 semanas de seguimiento, con cierta atenuación de la diferencia en la visita de 24 semanas (en la que no se detectan diferencias significativas entre ambos grupos de edad, al contrario de lo que ocurre para la olanzapina). Estos datos sugieren que el mayor incremento de peso asociado al tratamiento con quetiapina y risperidona en los niños y adolescentes podría ser la consecuencia de incrementos más rápidos en el grupo de pacientes pediátricos durante las primeras 12 semanas de tratamiento, como también sugerían los análisis de trayectorias longitudinales para ambos fármacos en ambos grupos de edad por separado. Es posible que las diferencias entre pacientes pediátricos

y adultos tratados con estos dos fármacos tiendan a disminuir con el paso del tiempo. Para poder evaluar esta hipótesis son necesarios estudios con seguimientos más prolongados.

Los análisis de trayectorias sugieren por tanto que el patrón longitudinal de las diferencias entre ambos grupos de edad puede diferir entre los pacientes tratados con olanzapina, en los que se detecta un incremento inicial similar durante las primeras seis semanas, seguido de mayor incremento en z -IMC y mayor pendiente de incremento entre las siguientes visitas en el grupo de pacientes pediátricos y el de la risperidona y la quetiapina, donde el mayor incremento de z -IMC en pacientes pediátricos podría ser consecuencia de una mayor aceleración del aumento de z -IMC desde el inicio del tratamiento en pacientes pediátricos. Asimismo, debe tenerse en cuenta que mientras para la risperidona y olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los cambios longitudinales de z -IMC en ambos grupos de edad, en el grupo de adultos tratados con quetiapina apenas se detectan cambios en z -IMC, lo que facilitaría la detección de diferencias en ambos grupos de edad para este fármaco.

Los análisis exploratorios sobre el ajuste de los modelos evaluando la edad como variable no lineal sugieren que para algunos antipsicóticos como la risperidona esta relación podría no ser lineal. Esto podría explicar que no se detecten diferencias significativas al utilizar la categorización basada en un punto de corte de 18 años y sí en los modelos usando la edad como variable continua. Para este antipsicótico parece que una relación cuadrática podría tener mejor ajuste tras controlar por posibles variables de confusión, aunque la pequeña varianza explicada por todos los modelos sugiere que estos resultados deben ser replicados en una muestra más amplia de pacientes tratados con risperidona.

Considerando todos estos resultados en su conjunto, detectamos que los ASG estudiados se asocian con mayores cambios en la composición corporal en niños y adolescentes que en los adultos y que la vulnerabilidad podría ser más marcada en el caso de la olanzapina (para la que se detectan trayectorias significativamente diferentes y diferencias en el incremento de peso mantenidas hasta la visita de 24 semanas) y tal vez la quetiapina (donde el tratamiento en adultos apenas se asocia con cambios en el peso, mientras que sí lo hace en el grupo de niños y adolescentes, con tamaños del efecto medios). Los mecanismos biológicos que pueden subyacer a una mayor susceptibilidad de los niños y adolescentes a presentar mayores incrementos de peso no están claros. El efecto diferencial de la edad sobre el riesgo de presentar incrementos de peso significativos y otros efectos secundarios de tipo metabólico podría ser secundario a la sobre-expresión de algunos tipos de receptores durante la adolescencia. El patrón de vulnerabilidad incrementada en olanzapina y posiblemente en quetiapina y el análisis de perfil receptorial diferencial de ambos fármacos respecto a la risperidona podría apoyar un papel importante de receptores α -2 adrenérgicos y muscarínicos M_1 y M_2 .⁹⁵ Sin embargo, teniendo en cuenta que también detectamos un efecto significativo de la edad en el grupo de pacientes tratados con risperidona, no puede descartarse que el efecto de la edad sea consecuencia de diferencias entre pacientes pediátricos y adultos en la actividad de receptores para los que los tres fármacos muestran afinidad similar, como $5HT_{2c}$ y que se han relacionado con el aumento de peso asociado al tratamiento con ASG.⁹⁹ De hecho, el perfil de afinidad para este receptor es mayor para la olanzapina y bastante similar para risperidona y quetiapina, lo que reflejaría el patrón de diferencias en el incremento de peso entre ambos grupos de edad para los tres fármacos en nuestra muestra.⁹⁵

Otros posibles mecanismos relacionados con la mayor vulnerabilidad a los incrementos de peso y posiblemente otros efectos adversos de tipo metabólico en pacientes pediátricos

podrían ser los cambios hormonales y en la composición corporal que acontecen durante la infancia y la adolescencia, con gran relevancia de algunas hormonas como la insulina y la leptina sobre los cambios en la composición corporal durante estas etapas. La infancia y adolescencia se consideran períodos críticos para el desarrollo de obesidad y de las complicaciones asociadas¹⁶⁸ por lo que la exposición a fármacos potencialmente obesogénicos durante estos períodos podría tener mayor impacto sobre el desarrollo de alteraciones metabólicas. Teniendo en cuenta un posible efecto directo de estos fármacos (especialmente la olanzapina)^{119,126} sobre la insulina y la leptina, la vulnerabilidad incrementada en el grupo de niños y adolescentes a presentar incrementos de peso asociado a ASG, especialmente en el grupo de los pacientes tratados con olanzapina, podría ser secundaria a los cambios en estas hormonas. En este sentido los análisis de asociación entre los cambios de leptina y cambios en z -IMC en el grupo de pacientes pediátricos detectaron que la varianza explicada por el cambio de peso en los niveles de leptina en este grupo de edad (9.4%) era muy inferior a la explicada en el grupo de adultos (40.4%), lo que sugiere que los incrementos en leptina en pacientes pediátricos no serían completamente dependientes de los cambios en el peso, en la línea de estudios previos,²⁰⁹ y apoyaría el posible papel de una disregulación en la leptina sobre las diferencias que se detectan entre ambos grupos de edad. Durante la adolescencia, se producen cambios fisiológicos en la leptina y la actividad de su receptor que parecen estar implicados en las modificaciones que se producen en la composición corporal durante este período como la distribución diferencial de tejido adiposo en varones y mujeres¹⁷² por lo que un efecto directo de los ASG²⁰⁹ sobre esta hormona podría tener mayor impacto en población infanto-juvenil que en población adulta. En la línea de estudios previos, en nuestra muestra de pacientes pediátricos los

mayores incrementos de leptina se detectan en los pacientes tratados con olanzapina,¹¹⁹ lo que podría condicionar el mayor efecto de la edad asociado a este fármaco.

En nuestra muestra también detectamos mayores valores de insulina basales en el grupo de pacientes *naïve* pediátricos (tanto en el grupo de pacientes con todos los diagnósticos como en el grupo con diagnóstico de psicosis) y en el grupo de pacientes *naïve* adultos respecto a controles. La presencia de una disregulación previa al tratamiento en relación con la insulina y el impacto posterior del tratamiento con ASG^{99,125} podría conducir a mayores cambios en la composición corporal en las etapas en las que la insulina y los factores de crecimiento relacionados tienen mayor impacto sobre la composición corporal y el crecimiento.¹⁷⁰ Es posible que diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas adicionales, epigenéticas y en otros mecanismos relevantes para el desarrollo de alteraciones metabólicas como la inflamación puedan también ejercer un papel sobre las diferencias detectadas. Futuros estudios deben explorar estos posibles mecanismos e identificar las consecuencias a largo plazo de la exposición a ASG durante etapas tempranas sobre el desarrollo de los diferentes sistemas receptoriales a nivel central y periférico y el riesgo de presentar alteraciones metabólicas y hormonales asociadas a dicho tratamiento.

Efecto de la edad sobre los cambios en otros parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares y sobre el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas durante el seguimiento

El perfil de diferencias dependientes de la edad para otros parámetros antropométricos y metabólicos y el desarrollo de complicaciones metabólicas depende del parámetro evaluado y, para algunas alteraciones, del antipsicótico. De forma general, se detectan mayores complicaciones relacionadas con el peso (obesidad, obesidad abdominal), en el grupo de

niños y adolescentes que en el grupo de adultos, excepto en el caso de sobrepeso en adultos. El efecto de la edad parece ser especialmente marcado en el caso de los cambios en perímetro abdominal y desarrollo de obesidad abdominal excepto en el caso de los pacientes tratados con quetiapina (donde no se detecta un efecto significativo del grupo de edad sobre esta variable), con mayores tamaños del efecto para las diferencias entre grupos de edad que para otros parámetros antropométricos en el caso de los pacientes tratados con olanzapina, lo que sugiere que la vulnerabilidad al depósito de masa grasa a nivel abdominal podría ser superior en el grupo de niños y que este efecto diferencial de la edad sería más marcado en el caso de los pacientes tratados con olanzapina, como sugerían los análisis de trayectorias y de las diferencias por antipsicótico discutidos previamente.

Teniendo en cuenta el patrón general de diferencias en los parámetros antropométricos entre ambos grupos de edad, el hallazgo de mayor riesgo de sobrepeso (que incluye los pacientes que cumple criterios de sobrepeso u obesidad) en el grupo de adultos resulta atípico y sugiere que puede ser consecuencia de aspectos metodológicos como los criterios empleados para definir sobrepeso en ambos grupos de edad, que posiblemente sean menos restrictivos en adultos. En este sentido, la prevalencia de sobrepeso en la muestra de controles adultos fue significativamente superior a la de los controles adolescentes (40% aproximadamente en todas las visitas frente a 20% en la muestra de niños y adolescentes). Aunque este hallazgo va en la línea de los datos procedentes de la población general (en la que se reporta una prevalencia de sobrepeso del 39.0% en pacientes adultos³⁴⁵ y 23.2% en población infantil),²⁶² no puede descartarse que la discordancia para los datos de sobrepeso pueda deberse a diferencias entre ambos grupos de edad en la metodología empleada para definir esta variable (uso de percentiles tabulados basados en datos normativos de la población de referencia en niños y adolescentes vs. uso de criterios numéricos que no tienen en cuenta las posibles

diferencias en IMC asociadas a la edad y el sexo en adultos).³⁴⁶ Futuros estudios en este campo podrían beneficiarse de poder tener en cuenta las variaciones del IMC a lo largo de la vida para proporcionar resultados más precisos, sobre todo en cuanto al desarrollo de definiciones más específicas de sobrepeso y obesidad.

El análisis del efecto de la edad sobre los cambios en parámetros metabólicos y desarrollo de complicaciones relacionadas detecta un patrón general de mayor riesgo de desarrollar incrementos significativos en el colesterol total y LDL colesterol en el grupo de adultos, sobre todo en los pacientes adultos tratados con olanzapina, en los que también se detecta mayor riesgo de desarrollar hipercolesterolemia que en el grupo de niños. Los niños y adolescentes podrían presentar mayor incremento de triglicéridos en las primeras 6 semanas, con una normalización posterior. Estos hallazgos son parcialmente consistentes con los de los estudios previos sobre olanzapina comparando datos de pacientes adultos y pediátricos,^{275,276} en los que también se reportó un mayor incremento de los niveles de triglicéridos en los pacientes adolescentes tratados con olanzapina en los estudios a corto plazo, pero no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en los cambios en colesterol total y LDL colesterol, con mayor descenso de HDL detectado en el grupo de adolescentes.^{275,276} Nuestros resultados van en la línea de los del estudio retrospectivo realizado en pacientes *naïve* en los que se reportan cambios significativos en los adultos (y no en los niños) en colesterol, LDL colesterol y HDL colesterol y una tendencia en los niños (y no en los adultos) a presentar cambios en triglicéridos, aunque en nuestro caso, sí detectamos incrementos longitudinales significativos en TG, colesterol y LDL colesterol en ambos grupos de edad.²⁵² La detección de mayores aumentos en los niveles de colesterol en el grupo de adultos parece reflejar los cambios que acontecen en el envejecimiento normal³⁴⁷ y el ASG en este caso podría potenciar los cambios evolutivos esperables por la edad en este

sentido (como parece ocurrir para el peso en el caso de niños y adolescentes durante etapas tempranas del desarrollo). Además, es posible que los mecanismos homeostáticos de regulación de los parámetros sean más eficaces en niños y adolescentes. A pesar de este patrón generalizado en la muestra tratada con todos los ASG y en el grupo de pacientes tratados con risperidona y olanzapina, los niños tratados con quetiapina podrían tener mayor riesgo de desarrollar algunas alteraciones lipídicas que los adultos (con mayores cambios agudos en triglicéridos que los adultos durante las primeras 6 semanas de tratamiento y una tendencia no significativa hacia la presencia de mayor riesgo de desarrollar dislipemia durante el seguimiento), que parece reflejar un efecto diferencial de la quetiapina sobre el desarrollo de alteraciones transitorias en parámetros lipídicos en los pacientes pediátricos,^{235,237} como también sugieren los análisis por antipsicótico en nuestra muestra.

En relación con los parámetros implicados en el metabolismo de la glucosa, el efecto de la edad parece estar modulado por el antipsicótico empleado. No se detecta un efecto significativo del grupo de edad o de la edad como variable cuantitativa en el grupo de pacientes tratados con todos los ASG. En los pacientes tratados con risperidona, se detectan mayores incrementos de glucosa en los niños y adolescentes, con una asociación significativa entre una menor edad y mayores incrementos en los niveles de glucosa durante el seguimiento y sin diferencias en el resto de parámetros. En el grupo de pacientes tratados con olanzapina no se detecta un efecto principal de la edad para la glucosa, insulina y HOMA-IR pero sí una tendencia no significativa hacia la asociación entre menor edad y mayor incremento en glucosa y HOMA-IR. También se detectan menores incrementos en el grupo de pacientes pediátricos que en los adultos en HbA_{1c}. En el caso de la quetiapina se detecta la asociación contraria: los adultos tienden a presentar mayores aumentos en glucosa, insulina y HOMA-IR que los niños. Aunque no detectamos diferencias significativas entre grupos en

los análisis para olanzapina excepto en HbA_{1c}, los resultados de los análisis empleando la edad como variable cuantitativa serían compatibles con estudios previos que han reportado mayor riesgo de desarrollar diabetes en los pacientes de menor edad.²¹² También son consistentes con los hallazgos del estudio PEPS que reportó mayores niveles de glucosa en el grupo de pacientes con psicosis de inicio temprano respecto a los adultos,²⁷⁴ pero son diferentes a los reportados en los análisis *post-hoc* de los ensayos clínicos de olanzapina, que no detectaron diferencias significativas entre ambos grupos de edad.^{275,276} Una posible razón para la existencia de mayor sensibilidad para el desarrollo de alteraciones en los parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa durante las fases iniciales del tratamiento en los adolescentes podría ser la presencia de menor sensibilidad a la insulina durante este período, que se compensaría con un aumento en la secreción de insulina.¹⁷³

Cuando se analiza el riesgo de desarrollar hiperglucemia en el grupo de pacientes tratados con todos los ASG se detecta mayor riesgo en el grupo de adultos, lo que es compatible con los estudios de Kryzhanovskaya que sí reportaron mayor riesgo en el grupo de adultos de presentar cambios clínicamente significativos en parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa.^{275,276} De nuevo, una menor capacidad homeostática para responder a corto plazo a los cambios inducidos por el ASG y la mayor vulnerabilidad general a desarrollar alteraciones metabólicas en adultos podría subyacer a esta diferencia, como se pone de manifiesto en la mayor tasa de incidencia para muchas de las complicaciones metabólicas en el grupo de adultos en nuestro estudio.

Asociación entre cambios en el peso y desarrollo de alteraciones metabólicas en pacientes pediátricos y adultos

El análisis de la relación entre los cambios en z -IMC y los cambios en parámetros metabólicos, hormonales y cardiovasculares sugieren que puede existir un perfil diferencial del efecto de los cambios en la composición corporal sobre estas variables en función de la edad. En ambos grupos de edad se detecta una asociación significativa entre los cambios en z -IMC y en parámetros lipídicos (triglicéridos y colesterol) en los modelos ajustados, en la línea de estudios previos en pacientes pediátricos y adultos tratados con ASG y la población general,^{135,348} pero la varianza explicada por los cambios en el peso parece mayor en el grupo de niños y adolescentes. En la misma línea, en el grupo de niños y adolescentes pero no en el de adultos se detecta una asociación significativa entre los incrementos en z -IMC y los cambios longitudinales en insulina y HOMA-IR que es un indicador precoz de resistencia a la insulina. La varianza explicada por el aumento de peso en estas variables es de aproximadamente el 15% en niños y adolescentes, en contraposición al 3-4% que podría explicar en adultos. Estas diferencias pueden deberse a que en el grupo de adultos existen otros factores asociados con el riesgo de resistencia a la insulina y pone de manifiesto la relevancia de los cambios de peso en el desarrollo de alteraciones metabólicas en niños y adolescentes, donde no suelen estar presentes estos factores de riesgo adicionales. En este sentido, estudios realizados en diabetes sugieren que aunque la prevalencia absoluta de diabetes no sea mayor en los jóvenes tratados con ASG que en los pacientes de mayor edad, el riesgo relativo es mucho mayor en pacientes jóvenes (0-24 años: OR 8.9, 25-44 años: OR 4.2, 45-54 años: OR 1.9, 55-64 años: OR 1.3, >64 años: OR 0.93).²¹²

En el caso de las complicaciones metabólicas se detecta un patrón similar. En el grupo de adultos, el incremento de z -IMC se asocia de forma significativa con mayor riesgo de

desarrollar alteraciones en parámetros lipídicos y resistencia a la insulina. Para algunas de estas variables, al introducir el cambio en z -IMC en el modelo la dosis y el antipsicótico dejan de ser significativos, lo que sugiere que las diferencias entre antipsicóticos en algunas de estas variables puede estar mediada por los cambios en z -IMC. En el caso de los niños los cambios en perímetro abdominal se asocian con el riesgo de desarrollar síndrome metabólico e hipercolesterolemia, mientras que los cambios en z -IMC se asocian con el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina e hipercolesterolemia. Esta mayor sensibilidad a los cambios en el perímetro abdominal sobre los cambios en z -IMC en relación al riesgo de síndrome metabólico estaría en la línea de estudios previos.³³⁹

Factores implicados en las trayectorias de cambio en las puntuaciones z de IMC

Los análisis de posibles predictores de las trayectorias de cambio en z -IMC durante el seguimiento en el grupo de adultos ponen de manifiesto la relevancia de explorar las interacciones entre posibles variables de interés. En nuestro caso, no se detectó un efecto significativo del diagnóstico de psicosis ni del sexo y el principal predictor (además de la dosis acumulada y el antipsicótico) fue la puntuación z de IMC basal. Es importante señalar cómo el impacto de este predictor parece variar a lo largo del tiempo (con menor efecto a medida que pasa el tiempo), lo que apoyaría las sugerencias de algunos autores que indican que esta asociación pueda ser consecuencia de una regresión a la media.³⁰⁹ En este sentido, nuestros análisis mostraron que el efecto del z -IMC basal podría ser significativo solo en aquellos pacientes que se encuentran por debajo de la media del grupo en la visita basal. La interacción entre el z -IMC basal y la posición respecto a la media puede ser una de las razones para hallazgos contradictorios en algunos estudios que exploran la relación entre el IMC basal y los cambios en el peso. En todo caso, esta información nos permite identificar

un subgrupo de pacientes adultos en los que cabe esperar un incremento mayor de peso durante las primeras etapas del tratamiento con ASG, factor que ha de tenerse en cuenta para adaptar las necesidades de monitorización y facilitar la selección del fármaco más apropiado.

En el caso de los niños, solo se detectó un efecto significativo de la edad como variable continua (además de la dosis acumulada y el antipsicótico). En contra de algunos estudios previos, detectamos mayores incrementos en z -IMC en los pacientes de mayor edad dentro del grupo de pacientes pediátricos, lo que es parcialmente consistente con los resultados del estudio SATIETY,²³⁷ donde se reportaron mayores incrementos en los pacientes post-puberales, pero solo para las variables de composición corporal no ajustadas como el peso y otros estudios que han descrito un efecto significativo de la edad sobre los cambios de composición corporal en este grupo.²⁵⁹ Teniendo en cuenta los cambios hormonales y metabólicos que acontecen en la adolescencia y el mayor depósito de masa grasa en determinadas regiones, es posible que nuestros hallazgos sugieran una mayor vulnerabilidad al incremento de peso en pacientes adolescentes. Nuestro hallazgo de una falta de diferencias en los cambios en z -IMC cuando se compara el grupo de niños y adolescentes tratados con risperidona no es incompatible con este efecto significativo de la edad como variable continua. Los tamaños del efecto cercanos a 0 para las visitas de 12 y 24 semanas entre los niños y adolescentes tratados con risperidona sugieren que la falta de diferencias entre ambos grupos de edad es robusta. Sin embargo, los análisis en la muestra general sugieren que el efecto de la edad puede ser menor en el grupo de pacientes tratados con risperidona, de forma que el efecto significativo de la edad que detectamos en la muestra de niños tratada con todos los ASG podría deberse al efecto de esta variable en los pacientes tratados con fármacos más sensibles al efecto de la edad como la olanzapina. Además, la categorización utilizando un punto de corte de 12 años puede no ser apropiada para detectar diferencias en este sentido.

Se detecta además un efecto significativo de la dosis acumulada sobre los cambios en z -IMC para los tres antipsicóticos, que es consistente con estudios previos.^{240,291,308} En el caso de la risperidona se detecta además una interacción significativa entre la dosis acumulada y la edad, que sugiere que el efecto de la dosis acumulada sobre los cambios en z -IMC podría variar a lo largo del desarrollo. Los análisis de ajuste del modelo exploratorios sugieren que la relación entre dosis acumulada (convertida a equivalentes de clorpromazina) y el aumento de peso (controlando el efecto de la edad y otras posibles variables de confusión) puede no ser lineal y sugiere la necesidad de realizar estudios complementarios. Esto también podría subyacer a los hallazgos contradictorios en estudios previos sobre el efecto de la dosis sobre los efectos secundarios de tipo metabólico.

Los análisis estratificados por antipsicótico y grupo de edad indican que pueden existir predictores diferenciales de los cambios en z -IMC en función de la edad y el antipsicótico. En pacientes adultos tratados con risperidona el principal predictor de los cambios en z -IMC sería en z -IMC basal (en la línea de los hallazgos en toda la muestra de pacientes adultos tratados con ASG), mientras que en los niños y adolescentes se detecta un efecto de la variable psicosis. Los pacientes con psicosis presentan mayores aumentos de peso (aun controlando por la dosis acumulada, la edad y el sexo y otras posibles variables de confusión, incluido el tratamiento psicotrópico concomitante) que los pacientes con otros diagnósticos. Esto puede sugerir una especial vulnerabilidad en los pacientes con psicosis, especialmente en el grupo de niños y adolescentes aunque debe tenerse en cuenta que en el grupo de adultos tratados con risperidona la mayoría de los participantes tienen diagnóstico de psicosis, por lo que la escasa variabilidad en dicha variable podría evitar poder detectar efectos significativos.

En los pacientes adultos tratados con olanzapina se detectó un efecto significativo de la interacción entre el sexo y tener una puntuación de z -IMC por encima de la media en la visita

basal. Se detectaron incrementos significativos solo en los pacientes que se encontraban por debajo de la media en la visita basal, con mayor efecto en el grupo de varones. Este hallazgo apoya de nuevo la necesidad de tener en cuenta el IMC basal antes de prescribir un antipsicótico con potencial de incremento de peso. Sugiere además la posibilidad de mayor riesgo en el grupo de varones, en la línea de algunos estudios previos, realizados sobre todo en pacientes con psicosis afectivas y no afectivas^{41,177,274} (en nuestra muestra de pacientes adultos tratados con olanzapina, los pacientes con psicosis o trastorno bipolar constituyen más del 75% del total), aunque el efecto del sexo sigue siendo controvertido. En el grupo de niños se detectó un efecto diferencial del sexo sobre el efecto de la dosis acumulada, sin que se detecte un efecto principal significativo del sexo en el modelo ajustado final.

En el grupo de adultos tratados con quetiapina solo se detectó un efecto significativo de la puntuación de z -IMC basal. Los pacientes con menor z -IMC basal presentarían mayor incremento en z -IMC durante el seguimiento. No se detectó un efecto significativo de la dosis. En el grupo de niños tratados con quetiapina se detectó un efecto significativo del tratamiento con litio. Este resultado puede reflejar un riesgo incrementado al combinar dos fármacos con potencial de aumento de peso⁵⁷ pero también hay que tener en cuenta hallazgos previos que sugieren que los pacientes con trastorno bipolar y otras psicosis afectivas pueden tener mayor riesgo de experimentar algunas alteraciones metabólicas (aunque no se describen diferencias en el peso en los estudios disponibles).^{274,304,306} Estos datos indican la importancia de realizar monitorizaciones más estrechas en los pacientes que reciben polifarmacia, aunque en general no detectamos un efecto significativo de las medicaciones concomitantes o del uso de tóxicos en los análisis de predictores de los cambios en z -IMC.

A pesar del pequeño tamaño muestral que limita la interpretación de los hallazgos, el análisis exploratorio por antipsicótico y grupo de edad tiene clara utilidad clínica, puesto que pone de

manifiesto qué subpoblaciones pueden tener especial riesgo de presentar incrementos significativos de peso cuando se les prescribe un antipsicótico específico en cada grupo de edad para guiar la toma de decisiones en contextos clínicos. La extrapolación de los resultados de estos análisis de predictores a muestras diferentes a la nuestra puede ser complicada, por lo que deberían ser replicados en muestras independientes. A pesar de ello, señalan algunas subpoblaciones de mayor riesgo (pacientes con menor IMC basal y que reciben mayor dosis acumulada de antipsicótico, en general, y pacientes con diagnóstico de psicosis y varones para algunos fármacos específicos), consistentes con la literatura previa,¹⁸⁰ que pueden permitir ajustar el tratamiento de forma más personalizada.²⁹⁰

Factores implicados en las trayectorias de cambio en perímetro abdominal, parámetros metabólicos, hormonales y cardiovasculares y en el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas durante el seguimiento

A continuación discutimos brevemente los hallazgos principales de los análisis exploratorios de posibles predictores de otros parámetros metabólicos y cardiovasculares y del riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas controlados por el efecto de los valores basales de los parámetros analizado o del parámetro que define la complicación metabólica analizada. Para muchos de estos análisis se detecta un efecto significativo del tiempo y del antipsicótico, que no discutiremos aquí dado que ya ha sido expuesto previamente en los apartados correspondientes.

Edad

En el grupo de adultos una mayor edad se asocia con mayor incremento de glucosa y mayor riesgo de hiperglucemia, mayores cambios en adiponectina y mayor incremento en la TAD, mientras que los pacientes más jóvenes parecen mostrar mayor riesgo de desarrollar obesidad y resistencia a la insulina. Estos hallazgos están en la línea de lo que se detecta en la muestra completa cuando se analiza el efecto de la edad como variable continua y estudios previos realizados en adultos, que también han reportado que el riesgo de desarrollar incrementos significativos de peso y obesidad^{98,202-207} y resistencia a la insulina o diabetes^{183,184,212-214} podría ser mayor en pacientes más jóvenes. En el caso de los pacientes pediátricos se detecta una asociación significativa entre mayor edad y i) mayores incrementos en TAS y ii) mayor riesgo de desarrollar incrementos de z -IMC clínicamente significativos (en la línea de nuestros hallazgos para los incrementos en z -IMC).

Sexo

En el grupo de adultos, los varones presentan mayor riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad e hipertrigliceridemia, mayores incrementos de TAS y tienden a presentar mayor riesgo de hiperglucemia y mayor incremento de colesterol. En las mujeres se detectan mayores incrementos de leptina y mayor riesgo de desarrollar obesidad abdominal. En el caso de los niños, las mujeres presentan mayores incrementos en el perímetro abdominal, mayor riesgo de desarrollar obesidad y obesidad abdominal y mayores incrementos en HDL colesterol y leptina que los varones, mientras que los varones presentan mayores incrementos de HbA_{1c} y TAS y presentan mayor riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia y dislipemia que las mujeres. Estos hallazgos sugieren que las mujeres podrían presentar un riesgo incrementado en relación con los cambios en la composición corporal, en especial los

asociados con la obesidad abdominal y mayores cambios en la leptina que los varones, mientras que en los varones existirían mayores alteraciones en parámetros metabólicos relacionados con la glucosa y los lípidos. Nuestros hallazgos son compatibles con la evidencia mixta que existe para la relación entre el sexo y los cambios en el peso y efectos secundarios de tipo metabólico asociados al tratamiento con ASG.^{41,191,205,259,274,300-303} Los datos de mayor riesgo de desarrollar obesidad y obesidad abdominal en el grupo de niñas apoyan que las mujeres podrían tener mayor riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con el peso en edad pediátrica, como han sugerido estudios previos.^{259,302}

Dosis acumulada

En adultos se detecta un efecto significativo de la dosis acumulada durante el seguimiento sobre el incremento en puntuaciones *z* de perímetro abdominal, triglicéridos, LDL colesterol, leptina y riesgo de desarrollar obesidad. En el grupo de niños y adolescentes se detectan asociaciones significativas con el incremento en puntuaciones *z* de perímetro abdominal, LDL colesterol y TAS, con mayores cambios longitudinales en los niveles de adiponectina y mayor riesgo de desarrollar obesidad abdominal e hiperglucemia. Estos resultados sugieren que la dosis acumulada puede influir en otros efectos adversos de tipo metabólico además de los cambios en el IMC,²³⁷ pero que el efecto es variable en función del parámetro analizado y del grupo de edad. Teniendo en cuenta que se detectan varias interacciones significativas entre dosis acumulada y otras variables, estos análisis sugieren que el efecto de la dosis también puede ser modulado por otras variables demográficas y clínicas como el sexo y el diagnóstico de psicosis. En este sentido, en nuestros análisis en general detectamos mayor efecto de la dosis en las mujeres y en los pacientes sin diagnóstico de psicosis, con algunas excepciones.

Diagnóstico de psicosis

En el grupo de adultos, el diagnóstico de psicosis se asocia con mayores incrementos en puntuaciones *z* de perímetro abdominal y glucosa. En el grupo de niños, el diagnóstico de psicosis se asocia con mayores incrementos en puntuaciones *z* de perímetro abdominal, triglicéridos, colesterol y mayor riesgo de hipertrigliceridemia y dislipemia. Estos hallazgos están en la línea de estudios previos que han reportado mayor riesgo metabólico en los pacientes con diagnóstico de psicosis incluso antes del inicio del tratamiento,^{222-225,334,349} aunque cabe destacar que en nuestra muestra de adultos los incrementos de triglicéridos y el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina parecen ser mayores en el grupo de pacientes no psicóticos. Esto puede deberse a la gran heterogeneidad del grupo de pacientes adultos con otros diagnósticos, que puede incluir trastornos (ej. depresión), que también podrían estar asociados a un riesgo metabólico incrementado.³⁵⁰

Polifarmacia

En adultos, los análisis sugieren que el litio estaría asociado con mayores incrementos de insulina y HOMA-IR, los anticonvulsivos con mayor incremento de TAD y riesgo de desarrollar hipertensión y los antidepresivos con el riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Estos datos son consistentes con estudios previos que han relacionado la polifarmacia con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en pacientes adultos.^{310,311} La asociación entre el uso concomitante de antidepresivos y un mayor riesgo metabólico podría estar mediada por el efecto de algunos de estos fármacos sobre el peso, los parámetros lipídicos y la tensión arterial y es consistente con otros estudios que asocian el riesgo metabólico con el uso de polifarmacia incluyendo antipsicóticos y antidepresivos.²³² El

tamaño muestral no nos permitió evaluar el efecto diferencial de los diversos antidepresivos utilizados en esta muestra, aunque considerando el efecto variable de esta clase farmacológica sobre el peso, es probable que el efecto pueda verse modificado en función del fármaco específico empleado.

En los niños el patrón del efecto del uso de los diferentes fármacos varía en función del parámetro. El tratamiento concomitante con litio durante el seguimiento parece asociarse a mayor riesgo de presentar incrementos de z -IMC clínicamente significativos mientras que los estimulantes parecen reducir dicho riesgo, en la línea de lo que se reporta en estudios previos.^{57,296} El litio también se asocia a mayores descensos en HbA_{1c} lo que apoyaría su posible papel en el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, como también sugieren los hallazgos en nuestra muestra de adultos. El uso de anticonvulsivos podría asociarse a mayor riesgo de presentar niveles bajos de HDL y síndrome metabólico (probablemente a través de un efecto sinérgico sobre el peso y desarrollo de otras alteraciones metabólicas), de acuerdo con hallazgos previos en adultos y niños.^{232,302} El uso de anticolinérgicos también se asocia al desarrollo de sobrepeso y niveles bajos de HDL, mientras que el uso de antidepresivos en esta muestra se asociaría a mayor riesgo de desarrollar niveles bajos de HDL, posiblemente debido a un efecto de algunos antidepresivos sobre la homeostasis lipídica.³⁵¹

Uso de tabaco, alcohol y otras sustancias

El uso de alcohol se asoció con mayores incrementos de perímetro abdominal, triglicéridos y mayor riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia y dislipemia en niños y adolescentes. El consumo de cannabis se asoció con mayor riesgo de desarrollar niveles de HDL bajos y el de

cocaína con mayor incremento en el riesgo de encontrarse “en riesgo para la salud”. En el grupo de adultos solo se detectó un efecto significativo del tabaco sobre la TAD, con mayores incrementos en el grupo de fumadores. El hallazgo de una asociación significativa entre consumo de alcohol y niveles incrementados de triglicéridos en niños y adolescentes es consistente con datos de la población general³⁵² y sugiere que la monitorización de parámetros lipídicos y perímetro abdominal debe hacerse de forma más estrecha en aquellos niños y adolescentes que consumen alcohol de forma regular.

Debe considerarse que estos análisis fueron exploratorios por lo que no se aplicó ninguna corrección formal por comparaciones múltiples, de forma que deben ser evaluados con cautela. En todo caso, sugieren que el efecto de los diferentes predictores demográficos y clínicos parece estar modulado por el parámetro o alteración estudiado y por el grupo de edad, lo que debe tenerse en cuenta en estudios futuros.

Limitaciones y fortalezas

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio naturalístico por lo que el tratamiento no se asignó de forma aleatorizada. Esto implica que determinadas variables demográficas, clínicas o metabólicas pueden condicionar la decisión del clínico de prescribir un antipsicótico determinado en función del perfil de efectos adversos esperables, lo que podría originar un sesgo de confusión por indicación, como sugiere un estudio realizado en adultos y niños en el que se detectó que el IMC basal podría condicionar la elección inicial del antipsicótico.³⁵³ Teniendo en cuenta las diferencias en algunas variables clínicas y demográficas en la visita basal y la diferente exposición a tóxicos y tratamiento psicotrópico concomitante durante el seguimiento en función del grupo de edad y el

antipsicótico descrito, controlamos todos nuestros análisis por posibles variables de confusión. El diseño naturalístico ofrece ciertas ventajas para la realización de estudios sobre el desarrollo de efectos adversos de tipo metabólico frente a los ensayos clínicos, incluida la mayor representatividad de las muestras seleccionadas, la posibilidad de realizar seguimientos más prolongados que en los ECA al uso y el mayor potencial de traslación de los resultados a la población clínica habitual.

En segundo lugar, a pesar de que nuestro estudio incluye una de las mayores muestras de pacientes pediátricos con mínima exposición a antipsicóticos con seguimiento a 24 semanas y que los modelos mixtos permiten realizar análisis robustos con muestras más pequeñas que los análisis de regresión convencionales, el tamaño muestral para algunos análisis puede ser excesivamente pequeño, sobre todo cuando se estratifica la muestra por antipsicótico y grupo de edad y especialmente para los análisis de las complicaciones metabólicas. Esta limitación es más marcada en el caso de algunos parámetros (insulina, HOMA-IR, HbA_{1c}, leptina y adiponectina) que no estaban disponibles para una submuestra de pacientes pediátricos, por lo que algunos de los hallazgos relativos a estos parámetros deben ser analizados con cierta cautela. En cualquier caso, decidimos mantener los resultados relativos a estos parámetros en este trabajo puesto que pueden ofrecer información relevante sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de efectos secundarios de tipo metabólico en pacientes tratados con ASG y sobre el efecto de la edad sobre este tipo de efectos adversos. En relación con estos parámetros, se discuten los hallazgos que parecen robustos y consistentes con el patrón general de resultados en nuestra muestra. El grupo de controles pediátricos también es muy pequeño, lo que puede limitar su representatividad y reduce de forma significativa la potencia estadística para las comparaciones entre pacientes y controles pediátricos, lo que a su vez limita la interpretabilidad de los hallazgos (sobre todo los negativos) de este tipo de análisis.

La diferencia en los tamaños muestrales de los diferentes grupos puede constituir una limitación adicional, puesto que modifica la potencia estadística en función del análisis realizado. Por este motivo, hemos decidido dar preferencia a la discusión a la interpretación de los tamaños del efecto en lugar de al nivel de significación de los hallazgos. Esta aproximación permite además valorar los hallazgos considerando su potencial relevancia a nivel clínico y no meramente estadístico.

En tercer lugar, hemos empleado una metodología ligeramente diferente para calcular las puntuaciones z de IMC y perímetro abdominal en pacientes pediátricos y adultos. Esto se debe a que, hasta donde sabemos, no existen datos normativos en nuestro medio para pacientes adultos, lo que hizo necesario emplear los datos procedentes de nuestra muestra de controles. Aunque el tamaño muestral permitió ajustar las puntuaciones por sexo, no fue posible calcular puntuaciones z ajustadas por edad en este grupo. En el caso de los pacientes pediátricos, el pequeño tamaño muestral en el grupo de los controles no permitió utilizar esta misma metodología para calcular las puntuaciones z . A pesar de ello, no esperamos que esta diferencia metodológica haya ejercido un efecto significativo sobre nuestros resultados, puesto que los análisis principales de este trabajo se centran en la comparación de los cambios intrasujeto y no en la comparación directa de las puntuaciones z intergrupo. Teniendo en cuenta que el IMC presenta variaciones en función del sexo y la edad también en población adulta,³⁵⁴ sería recomendable desarrollar tablas normativas para población general mayor de 18 años en nuestro medio.

En cuarto lugar, la división de la muestra en pacientes pediátricos y adultos se basa en un punto de corte que puede resultar arbitrario desde un punto de vista biológico. Sin embargo, cabe destacar de que hemos podido replicar la mayoría de nuestros hallazgos utilizando la edad como variable continua y que los hallazgos sobre las puntuaciones z de IMC son

comparables cuando se utilizan otras categorías (tres o cuatro grupos de edad), con mayores incrementos de z -IMC en los grupos de menor edad, lo que apoya la robustez de nuestros resultados. La decisión de emplear un punto de corte de 18 años se basa principalmente en criterios clínicos, dado que refleja de forma adecuada la organización de servicios y la división de especialidades en nuestro medio.

En quinto lugar, las pérdidas de seguimiento (por abandono del estudio por parte del participante o cambio, combinación o interrupción del ASG) son frecuentes y pueden haber afectado nuestros resultados, dado que es difícil estimar el efecto de los efectos adversos sobre esta variable. A pesar de ello, los análisis realizados comparando la muestra que finaliza y no finaliza el seguimiento no detectan diferencias significativas en la mayoría de variables demográficas y clínicas basales ni en el cambio de z -IMC durante las primeras 6 y 12 semanas de seguimiento, lo que sugiere que aquellos que no finalizan el seguimiento no lo hacen principalmente por incrementos más marcados en el peso que los que continúan en el estudio.

En sexto lugar, aunque utilizamos definiciones adaptadas para cada grupo de edad para las variables de riesgo metabólico los análisis de sobrepeso y obesidad sugieren que la sensibilidad de los puntos de corte puede ser diferente en ambos grupos de edad, lo que puede afectar la interpretabilidad de los hallazgos de estos análisis hasta cierto punto. En el caso de adultos jóvenes muy cercanos al punto de corte para una complicación determinada, la clasificación del participante podría variar en función de los criterios empleados. La baja incidencia de la mayoría de las complicaciones no ha permitido eliminar los pacientes con edades intermedias para comprobar si este factor puede ejercer un impacto significativo sobre nuestros resultados. Aunque un estudio realizado en más de 23000 adolescentes estadounidenses detectó altas tasas de concordancia (superiores al 90%) entre los

diagnósticos de sobrepeso y obesidad utilizando los criterios para adolescentes y adultos,³⁵⁵ el efecto para el perímetro abdominal –con diferencias de casi 10 centímetros de diferencia para un varón adulto de 18 años cuando se usan las tablas de percentiles para niños y adolescentes (perímetro abdominal > percentil 90 [88.61 cm]) respecto a los criterios en adultos (102 cm)– y otras variables dicotómicas podría ser mayor, lo que debe tenerse en cuenta cuando se valoran los hallazgos de estos análisis. A pesar de ello, la mayoría de estos análisis son consistentes con los resultados de los análisis en las variables continuas.

En séptimo lugar, aunque la metodología empleada en ambas cohortes es similar, hay algunas diferencias metodológicas que pueden haber afectado los resultados. En la Cohorte 2 la segunda visita tuvo lugar a las 4 semanas de seguimiento. El hecho de que hayamos decidido equiparar esta visita con la visita de 6 semanas de la Cohorte 1 puede haber afectado hasta cierto punto los hallazgos de la visita de 6 semanas en los análisis que emplean el tiempo como variable categórica, pero no esperamos que haya afectado de forma significativa nuestros resultados relativos al seguimiento general de 24 semanas ni a los resultados de las visitas de 12 y 24 semanas. El hecho de que no se realizara analítica de sangre en la segunda visita de la Cohorte 2 puede haber afectado el tamaño muestral y la potencia estadística de algunos de los análisis de parámetros metabólicos en dicha visita. Para los parámetros en los que el tamaño muestral estaba muy reducido en esta visita, se repitieron los análisis incluyendo solo las visitas de 12 y 24 semanas y se detectaron resultados comparables a los detectado al incluir todas las visitas, por lo que no consideramos que haya afectado de forma sustancial nuestros resultados en este sentido.

En octavo lugar, a pesar de que la muestra parece representativa de los pacientes que reciben atención psiquiátrica en los servicios de hospitalización y consultas externas de hospitales

terciarios en nuestro medio, puede no ser representativa de la población general de pacientes que reciben tratamiento con ASG en otros contextos.

En noveno lugar, nuestro estudio no incluye ningún ASG con perfil más benigno a nivel metabólico como el aripiprazol. Esto se debe principalmente a la época en la que se llevó a cabo el estudio. Futuros estudios deben explorar de forma específica el efecto de la edad y otras variables clínicas y demográficas sobre el perfil de efectos adversos del aripiprazol y otros ASG más recientes como la lurasidona.

Finalmente, nuestra muestra tiene gran heterogeneidad de diagnósticos y de dosis administradas y se permite el uso de medicación concomitante. Aunque todos los análisis se ajustan por estas posibles variables de confusión, las diferencias en estas variables entre los diferentes grupos de comparación pueden haber afectado nuestros resultados hasta cierto punto. Además, los análisis exploratorios realizados con la variable dosis sugieren que la relación entre la dosis acumulada y aumento de peso puede no ser lineal para algunos antipsicóticos. Asimismo, aunque utilizamos un procedimiento estándar para calcular dosis equivalentes de antipsicóticos, estos métodos se basan en la capacidad de bloqueo de los receptores D₂ de los fármacos estudiados. Teniendo en cuenta que otros receptores parecen estar también implicados en el aumento de peso y riesgo metabólico, el cálculo de equivalencias basado en la potencia de bloqueo dopaminérgico puede ser menos relevante para estudios sobre efectos secundarios que parecen más dependientes de otros receptores como el nuestro. Pese a ello, decidimos utilizar este procedimiento para poder homogeneizar las dosis recibidas durante el seguimiento. Futuros estudios deben explorar la asociación entre dosis acumulada y efectos secundarios de tipo metabólico en muestras más amplias en pacientes pediátricos y adultos, lo que facilitará un mejor control por esta variable de confusión en los análisis estadísticos.

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio permite superar algunas de las limitaciones de estudios previos, al incluir una muestra de pacientes pediátricos y adultos con mínima exposición previa a antipsicóticos, lo que permite controlar el potencial efecto de confusión entre ser *naïve* y la edad de las revisiones y análisis de bases de datos previos. Además, utiliza puntuaciones z de IMC y perímetro abdominal para facilitar la comparación entre ambos grupos de edad, teniendo en cuenta los incrementos de peso esperables por la edad en la muestra de pacientes pediátricos. La confirmación de nuestros hallazgos relativos al z -IMC en la muestra con buena adherencia y empleando otros criterios para definir los grupos de edad o usando la edad como variable continua, la representatividad clínica de la muestra estudiada, la inclusión en los análisis únicamente de los pacientes que mantienen el mismo antipsicótico en monoterapia y el control por un conjunto amplio de factores de confusión, constituirían fortalezas adicionales.

Implicaciones

Los resultados de este estudio sugieren que el riesgo de presentar incrementos de peso clínicamente significativos es mayor en niños y adolescentes respecto a adultos y que el incremento de peso en este grupo de edad podría tener mayor impacto sobre el desarrollo de alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina. Estos resultados ponen en relieve los riesgos de extrapolar resultados obtenidos en adultos a poblaciones pediátricas, especialmente en relación a la seguridad y tolerabilidad y la necesidad de desarrollar estudios específicos en población infanto-juvenil.³⁵⁶

Desde un punto de vista clínico, es importante evaluar estos hallazgos en el contexto de la un marcado incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en las últimas décadas

a nivel mundial²⁶¹ y la asociación de la obesidad en la infancia y adolescencia con un riesgo incrementado de mantener problemas de peso en la edad adulta, así como con un aumento del riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular.^{263-266,357,358} Se ha sugerido que el impacto de la obesidad sobre el riesgo cardiovascular en la etapa infanto-juvenil puede ser mayor que en la edad adulta. Además, parece que exceso de riesgo asociado a la obesidad en la adolescencia podría persistir aunque se recupere un peso normal.²⁶⁹

Por otro lado, los efectos adversos y en particular el aumento de peso tienen un efecto negativo sobre la adherencia al tratamiento.^{240,359,360} En este sentido, los pacientes con psicosis y los psiquiatras identifican los efectos secundarios de tipo metabólico, sobre todo el aumento de peso, como uno de los aspectos más limitantes del tratamiento con ASG.³⁶¹ La falta de adherencia al tratamiento psicofarmacológico en pacientes pediátricos con enfermedades mentales graves es muy prevalente³⁶² y en el caso de los adolescentes el riesgo podría estar especialmente incrementado, como se pone de manifiesto en pacientes con otras patologías crónicas como la diabetes.³⁶³ La obesidad se ha asociado también a peor evolución en algunos trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes como el trastorno bipolar de inicio temprano.^{364,365} Además, la obesidad durante esta etapa del desarrollo tiene consecuencias negativas sobre la autoestima lo que puede condicionar una peor evolución en los niños que presentan efectos secundarios de tipo metabólicos asociados al tratamiento con ASG.

Recomendaciones de monitorización metabólica en niños y adolescentes

La preocupación por los efectos secundarios de tipo metabólico asociados a los ASG ha condicionado que diversas instituciones elaboren documentos de consenso y guías clínicas para su adecuada monitorización.³⁶⁶ Por ejemplo, la Academia Americana de Psiquiatría del

Niño y el Adolescente (AACAP: *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*)³⁶³ recomienda realizar una monitorización mensual del IMC durante los primeros 3 meses de tratamiento y después anual, una valoración de la tensión arterial y parámetros metabólicos lipídicos y relacionados con el metabolismo de la glucosa basal y a los tres meses de seguimiento y después anual y una medición del perímetro abdominal y recogida de historia familiar y personal de enfermedades médicas concomitantes basal y después anual. Sin embargo, el grado de cumplimiento de las recomendaciones de monitorización de efectos secundarios de tipo metabólico en pacientes tratados con ASG en general es bajo en diferentes contextos.^{38,367} De hecho un estudio reciente ha detectado que una de las principales causas de no adherencia con las guías clínicas es no cumplir con estas recomendaciones de monitorización y seguimiento en los pacientes pediátricos a los que se les prescriben ASG.³⁶

Teniendo en cuenta el perfil de efectos adversos metabólicos y el riesgo incrementado para algunas de estas complicaciones en población infanto-juvenil que detectamos en este trabajo, resulta clave reforzar la adherencia de los psiquiatras infanto-juveniles en este sentido y llevar a cabo una monitorización estrecha de los niños y adolescentes que toman ASG y otros tratamientos psicotrópicos. Algunos autores proponen que la frecuencia de la monitorización pasados los primeros tres meses de tratamiento sea cada 6 meses, en lugar de anual como recomienda la AACAP, en los pacientes especialmente vulnerables: pacientes más jóvenes, con mínima exposición previa a antipsicóticos y antecedentes familiares de obesidad o diabetes.¹⁸⁰ Teniendo en cuenta el perfil diferencial de efectos adversos asociados a los ASG estas recomendaciones deberían ajustarse al fármaco específico empleado y el perfil de riesgo individual del paciente, para optimizar su manejo.³⁶⁸ En este sentido la identificación de predictores fácilmente medibles en un contexto clínico que se asocian a un riesgo

incrementado de sufrir efectos secundarios de tipo metabólico como los analizados en este estudio podrían ser especialmente relevantes para identificar subpoblaciones de mayor riesgo en las que ajustar los requerimientos de monitorización y el manejo del tratamiento de forma personalizada. Dado que el principal predictor de aumento de peso es el incremento durante las primeras semanas de tratamiento,¹⁰² es recomendable realizar una monitorización estrecha de los cambios en IMC y perímetro abdominal en este período, para poder detectar de forma precoz a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar incrementos de peso clínicamente significativos.

Posibles estrategias para la prevención y tratamiento del aumento de peso y otras complicaciones metabólicas en niños y adolescentes

Los clínicos deben realizar una evaluación del riesgo-beneficio antes de iniciar un tratamiento con ASG, especialmente si existen otras alternativas más seguras o se trata de un paciente con un perfil de mayor riesgo (ej. pacientes *naïve*). La selección del fármaco debe tener en cuenta los datos relativos a la seguridad de los diferentes ASG. Ante la presencia de efectos secundarios de efecto metabólico, debe reevaluarse la necesidad de mantener el tratamiento, sobre todo en los casos en los que el uso es fuera de indicación y valorar la interrupción del mismo, si es posible, o el cambio por otro antipsicótico con un perfil más benigno de efectos adversos de tipo metabólico.³⁶⁸ Hay estudios que sugieren cierta reversibilidad del aumento de peso y posiblemente de algunas de las complicaciones asociadas en niños y adolescentes tratados con ASG cuando se interrumpe el tratamiento,³⁶⁹⁻³⁷¹ pero los resultados son inconsistentes y pueden variar en función del antipsicótico. Aunque la normalización del peso durante la adolescencia puede revertir parte del riesgo metabólico secundario, podrían existir ventanas de oportunidad,³⁷² por lo que la

identificación e intervención precoz en los pacientes que presentan mayor aumento de peso resulta fundamental.

En algunos casos, puede ser necesario implementar una intervención específica. Estudios y revisiones recientes sugieren que las intervenciones dietéticas y psicosociales,^{359,373-375} el tratamiento concomitante con metformina y melatonina y otras intervenciones farmacológicas podrían resultar útiles para la prevención y manejo del aumento de peso asociado a antipsicóticos. Una revisión sistemática y meta-análisis identificó que la metformina era la opción farmacológica más estudiada y presentaba un efecto significativo respecto a placebo sobre la pérdida de peso y la resistencia a la insulina en pacientes tratados con antipsicóticos. También se detectó un efecto positivo para el topiramato, sibutramina, aripiprazol y reboksetina.³⁷⁶ Existe también evidencia preliminar de la posible utilidad de emplear beta-histina para prevenir el aumento de peso asociado al uso de ASG^{107,108} y se ha descrito la posible utilidad de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón como la la exenatida y la liraglutida para la prevención del aumento de peso asociado a antipsicóticos (sobre todo olanzapina y clozapina).³⁷⁷ Recientemente se ha propuesto la posible utilidad de emplear probióticos en pacientes con síndrome metabólico,³⁷⁸ con potencial de aplicación en pacientes que reciben ASG. Estudios experimentales en modelos animales ofrecen resultados prometedores para nuevas opciones farmacológicas como los antagonistas de receptores de cannabinoides CB1³⁷⁹ y del receptor 1 de orexina³⁸⁰. En pacientes pediátricos, existe evidencia preliminar que apoya el uso de la metformina como tratamiento concomitante³⁸¹⁻³⁸³ y se ha realizado un ensayo empleando melatonina en niños y adolescentes con trastorno bipolar tratados con olanzapina, con resultados positivos.³⁸⁴

Futuras líneas de investigación

Nuestros resultados ponen de manifiesto las diferencias en el perfil de efectos adversos de los psicofármacos a lo largo del desarrollo. Indican que deben llevarse a cabo ensayos en población pediátrica, evitando la extrapolación de resultados basados en adultos, con seguimientos lo suficientemente largos para poder evaluar el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas, sobre todo aquellas con una baja incidencia en población infanto-juvenil como la diabetes. Las futuras investigaciones en este campo deben evaluar el efecto de la edad sobre los perfiles de efectos adversos de otros fármacos de uso más reciente como el aripiprazol o la lurasidona, emplear seguimientos más prolongados e incorporar variables genéticas y epigenéticas. Además, deberían emplear diseños metodológicos que permitan un mejor control de las potenciales variables de confusión, como estudios en los que se aleatorice la asignación del tratamiento o empleen métodos estadísticos como los análisis de propensión,³⁸⁵ que permiten introducir un mayor control por posibles variables de confusión en contextos naturalísticos, que siguen ofreciendo ciertas ventajas para el estudio los efectos secundarios de tipo metabólico a largo plazo respecto a los ensayos clínicos. Es necesario continuar llevando a cabo investigación rigurosa sobre estrategias terapéuticas farmacológicas y psicosociales para prevenir e intervenir de forma precoz sobre el aumento de peso y el desarrollo de otras complicaciones metabólicas de niños y adolescentes, que permitan mejorar su estado de salud mental y física y su pronóstico a largo plazo.

Conclusiones

1. El tratamiento con antipsicóticos de segunda generación se asocia con cambios significativos en la composición corporal y aumentos de peso clínicamente significativos durante las primeras 24 semanas de tratamiento en los pacientes pediátricos y adultos. En ambos grupos de edad, se detectan incrementos significativos en parámetros lipídicos y en la leptina.
2. En ambos grupos de edad, la olanzapina se asocia con mayores cambios en la composición corporal y mayor riesgo de desarrollar incrementos de peso clínicamente significativos.
3. Los niños y adolescentes tratados con antipsicóticos de segunda generación presentan incrementos de peso significativamente mayores que los adultos y mayor riesgo de desarrollar incrementos de peso clínicamente significativos durante las primeras 24 semanas de tratamiento. Las diferencias entre ambos grupos de edad son más marcadas en el grupo de pacientes tratados con olanzapina. El efecto del grupo de edad sobre otros efectos secundarios de tipo metabólico varía en función del antipsicótico.
4. El efecto de los cambios en el peso sobre el desarrollo de la resistencia a la insulina es mayor en el grupo de niños y adolescentes que en el grupo de adultos.

5. Los pacientes pediátricos y adultos que reciben mayor dosis acumulada de antipsicótico y los pacientes adultos con menores puntuaciones ajustadas de índice de masa corporal (z -IMC) en la visita basal parecen tener mayor riesgo de presentar cambios significativos en la composición corporal durante el seguimiento. El sexo, el diagnóstico de psicosis y el uso concomitante de otros fármacos psicotrópicos modulan el riesgo de desarrollar algunos efectos secundarios de tipo metabólico en ambos grupos de edad.

6. Los pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación deben ser objeto de monitorización estrecha para llevar a cabo una identificación e intervención precoz de los efectos secundarios de tipo metabólico, especialmente en el caso de los niños y adolescentes. El conocimiento de factores asociados con el riesgo de desarrollar este tipo de efectos secundarios puede permitir personalizar la monitorización e intervención en los pacientes pediátricos y adultos tratados con antipsicóticos de segunda generación, en la línea de los abordajes actuales de medicina de precisión.

Bibliografia

1. Gore FM, Bloem PJ, Patton GC, et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet*. 2011;377(9783):2093-2102.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):655-679.
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
4. *Atlas : child and adolescent mental health resources : global concerns, implications for the future*. Geneva: World Health Organization; 2005.
5. Gomez-Beneyto M, Bonet A, Catala MA, Puche E, Vila V. Prevalence of mental disorders among children in Valencia, Spain. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;89(5):352-357.
6. Steinhausen HC. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(6):635-640.
7. Hartz I, Skurtveit S, Hjellvik V, Furu K, Nesvag R, Handal M. Antidepressant drug use among adolescents during 2004-2013: a population-based register linkage study. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(5):420-429.
8. Zito JM, Safer DJ, DosReis S, et al. Psychotropic practice patterns for youth: a 10-year perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(1):17-25.
9. Olfson M, Druss BG, Marcus SC. Trends in mental health care among children and adolescents. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2029-2038.
10. Wong IC, Murray ML, Camilleri-Novak D, Stephens P. Increased prescribing trends of paediatric psychotropic medications. *Arch Dis Child*. 2004;89(12):1131-1132.
11. Olfson M, Blanco C, Liu SM, Wang S, Correll CU. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(12):1247-1256.
12. Halfdanarson O, Zoega H, Aagaard L, et al. International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005-2014. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(10):1064-1076.
13. Almandil NB, Wong IC. Review on the current use of antipsychotic drugs in children and adolescents. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96(5):192-196.

14. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of Young People With Antipsychotic Medications in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(9):867-874.
15. Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT, et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008;2(1):26.
16. Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(3):25-34.
17. Kalverdijk LJ, Bachmann CJ, Aagaard L, et al. A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005-2012. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2017;11:55.
18. Rani F, Murray ML, Byrne PJ, Wong IC. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics*. 2008;121(5):1002-1009.
19. Kalverdijk LJ, Tobi H, van den Berg PB, et al. Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005. *Psychiatr Serv*. 2008;59(5):554-560.
20. Olfson M, Blanco C, Wang S, Laje G, Correll CU. National trends in the mental health care of children, adolescents, and adults by office-based physicians. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(1):81-90.
21. Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(9):1032-1039.
22. Birnbaum ML, Saito E, Gerhard T, et al. Pharmacoepidemiology of antipsychotic use in youth with ADHD: trends and clinical implications. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(8):382.
23. Cervesi C, Park SY, Galling B, et al. Extent, Time Course, and Moderators of Antipsychotic Treatment in Youth With Mood Disorders: Results of a Meta-Analysis and Meta-Regression Analyses. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(3):347-357.
24. Koelch M, Prestel A, Singer H, et al. Psychotropic medication in children and adolescents in Germany: prevalence, indications, and psychopathological patterns. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(6):765-770.
25. Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(9):629-635.
26. Harrison JN, Cluxton-Keller F, Gross D. Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2012;26(2):139-145.

27. Lee FS, Heimer H, Giedd JN, et al. Mental health. Adolescent mental health--opportunity and obligation. *Science*. 2014;346(6209):547-549.
28. Copeland WE, Adair CE, Smetanin P, et al. Diagnostic transitions from childhood to adolescence to early adulthood. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(7):791-799.
29. Patton GC, Coffey C, Romaniuk H, et al. The prognosis of common mental disorders in adolescents: a 14-year prospective cohort study. *Lancet*. 2014;383(9926):1404-1411.
30. Zuddas A, Zanni R, Usala T. Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(8):600-620.
31. Zito JM, Safer DJ, Sai D, et al. Psychotropic medication patterns among youth in foster care. *Pediatrics*. 2008;121(1):e157-163.
32. Comer JS, Olfson M, Mojtabai R. National trends in child and adolescent psychotropic polypharmacy in office-based practice, 1996-2007. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(10):1001-1010.
33. Centers for Disease Control and Prevention & National Center for Health Statistics. National Survey of Children's Health 2016. 2016; <http://www.nschdata.org/browse/survey>. Accesso 27 dicembre 2017.
34. Finnerty M, Neese-Todd S, Pritam R, et al. Access to Psychosocial Services Prior to Starting Antipsychotic Treatment Among Medicaid-Insured Youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(1):69-76 e63.
35. Correll CU, Blader JC. Antipsychotic Use in Youth Without Psychosis: A Double-edged Sword. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(9):859-860.
36. Rettew DC, Greenblatt J, Kamon J, et al. Antipsychotic medication prescribing in children enrolled in Medicaid. *Pediatrics*. 2015;135(4):658-665.
37. Morrato EH, Campagna EJ, Brewer SE, et al. Metabolic Testing for Adults in a State Medicaid Program Receiving Antipsychotics: Remaining Barriers to Achieving Population Health Prevention Goals. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(7):721-730.
38. Kauffman YS, Delate T, Botts S. Metabolic monitoring in children 5 years of age and younger prescribed second-generation antipsychotic medications. *Ment Health Clin*. 2017;7(1):1-6.
39. Morrato EH, Druss B, Hartung DM, et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(1):17-24.

40. Castro-Fornieles J, Parellada M, Gonzalez-Pinto A, et al. The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results. *Schizophr Res.* 2007;91(1-3):226-237.
41. Noguera A, Ballesta P, Baeza I, et al. Twenty-four months of antipsychotic treatment in children and adolescents with first psychotic episode: discontinuation and tolerability. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(4):463-471.
42. Bernardo M, Bioque M, Parellada M, et al. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2013;6(1):4-16.
43. Robinson DG, Schooler NR, John M, et al. Prescription practices in the treatment of first-episode schizophrenia spectrum disorders: data from the national RAISE-ETP study. *Am J Psychiatry.* 2015;172(3):237-248.
44. Bioque M, Llerena A, Cabrera B, et al. A Pharmacovigilance Study in First Episode of Psychosis: Psychopharmacological Interventions and Safety Profiles in the PEPs Project. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(4).
45. Merchan-Naranjo J, Tapia C, Bailon C, et al. Secondary effects of antipsychotic treatment in naive or quasi-naive children and adolescents: design of a follow-up protocol and baseline results. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2012;5(4):217-228.
46. Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O. [Off-label use of psychotropic medications in pediatric wards: a prospective study]. *Arch Pediatr.* 2009;16(9):1252-1260.
47. Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O. Psychotropic medication use in the child and adolescent psychiatry wards of a French hospital. *Pharm World Sci.* 2008;30(5):600-604.
48. Pathak P, West D, Martin BC, Helm ME, Henderson C. Evidence-based use of second-generation antipsychotics in a state Medicaid pediatric population, 2001-2005. *Psychiatr Serv.* 2010;61(2):123-129.
49. Baeza I, de la Serna E, Calvo-Escalona R, et al. Antipsychotic use in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(5):613-619.
50. Toteja N, Gallego JA, Saito E, et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy in children and adolescents receiving antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(7):1095-1105.
51. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res.* 2012;138(1):18-28.

52. Wang B, Franklin JM, Eddings W, Landon J, Kesselheim AS. Did FDA Decisionmaking Affect Anti-Psychotic Drug Prescribing in Children?: A Time-Trend Analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152195.
53. Sporn AL, Vermani A, Greenstein DK, et al. Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(10):1349-1356.
54. Fraguas D, Correll CU, Merchan-Naranjo J, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(8):621-645.
55. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(6):659-674.
56. Correll CU, Kohegyi E, Zhao C, et al. Oral Aripiprazole as Maintenance Treatment in Adolescent Schizophrenia: Results From a 52-Week, Randomized, Placebo-Controlled Withdrawal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(9):784-792.
57. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 2010;12(2):116-141.
58. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, Delbello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(1):e100-109.
59. Findling RL, Landbloom RL, Szegedi A, et al. Asenapine for the Acute Treatment of Pediatric Manic or Mixed Episode of Bipolar I Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(12):1032-1041.
60. Kowatch RA, Scheffer RE, Monroe E, Delgado S, Altaye M, Lagory D. Placebo-controlled trial of valproic Acid versus risperidone in children 3-7 years of age with bipolar I disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):306-313.
61. Geller B, Luby JL, Joshi P, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):515-528.
62. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello MP. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(6):325-335.

63. Detke HC, DelBello MP, Landry J, Usher RW. Olanzapine/Fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(3):217-224.
64. DelBello MP, Goldman R, Phillips D, Deng L, Cucchiaro J, Loebel A. Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescents With Bipolar I Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(12):1015-1025.
65. Diaz-Caneja CM, Moreno C, Llorente C, Espliego A, Arango C, Moreno D. Practitioner review: Long-term pharmacological treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(9):959-980.
66. Pillay J, Boylan K, Carrey N, et al. *First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update*. Rockville (MD)2017.
67. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2018;32(1):3-29.
68. Martin A, Koenig K, Scahill L, Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999;9(2):99-107.
69. Golubchik P, Sever J, Weizman A. Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: open-label trial. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(6):216-219.
70. Beherec L, Lambrey S, Quilici G, Rosier A, Falissard B, Guillin O. Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(3):341-344.
71. McDougale CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(8):921-927.
72. Malone RP, Delaney MA, Hyman SB, Cater JR. Ziprasidone in adolescents with autism: an open-label pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(6):779-790.
73. Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, Stasiak K. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008559.
74. Teixeira EH, Celeri EV, Jacintho AC, Dalgalarondo P. Clozapine in severe conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(1):44-48.
75. Handen BL, Hardan AY. Open-label, prospective trial of olanzapine in adolescents with subaverage intelligence and disruptive behavioral disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(8):928-935.
76. Ercan ES, Uysal T, Ercan E, Akyol Ardic U. Aripiprazole in children and adolescents with conduct disorder: a single-center, open-label study. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(1):13-19.

77. Kuperman S, Calarge C, Kolar A, Holman T, Barnett M, Perry P. An open-label trial of aripiprazole in the treatment of aggression in male adolescents diagnosed with conduct disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23(4):270-276.
78. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology*. 2003;60(7):1130-1135.
79. Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of Tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):31-39.
80. Sallee F, Kohegyi E, Zhao J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Demonstrates the Efficacy and Safety of Oral Aripiprazole for the Treatment of Tourette's Disorder in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(9):771-781.
81. Yoo HK, Joung YS, Lee JS, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8):e772-780.
82. Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, et al. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(3):292-299.
83. Gilbert DL, Batterson JR, Sethuraman G, Sallee FR. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(2):206-214.
84. McCracken JT, Suddath R, Chang S, Thakur S, Piacentini J. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(5):501-508.
85. McConville BJ, Sorter MT. Treatment challenges and safety considerations for antipsychotic use in children and adolescents with psychoses. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 6:20-29.
86. Bosch X. Pediatric medicine. Europe follows U.S. in testing drugs for children. *Science*. 2005;309(5742):1799.
87. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1462-1470.
88. Coghill D. Pragmatic measures in paediatric psychopharmacology--are we getting it right? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(8):571-583.
89. Klassen TP, Hartling L, Craig JC, Offringa M. Children are not just small adults: the urgent need for high-quality trial evidence in children. *PLoS Med*. 2008;5(8):e172.
90. Findling RL, Drury SS, Jensen PS, Rapoport JL, AACAP Committee on Quality Issues. Practice Parameter for the Use of Atypical Antipsychotic Medications in Children and

- Adolescents. 2011; https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf. Acceso 5 octubre 2018, 2018.
91. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Elbe D, Davidson J, Smith DH. First do no harm: promoting an evidence-based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(2):124-137.
 92. Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D, et al. Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(3):191-202.
 93. Hagman J, Gralla J, Sigel E, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(9):915-924.
 94. Kafantaris V, Leigh E, Hertz S, et al. A placebo-controlled pilot study of adjunctive olanzapine for adolescents with anorexia nervosa. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(3):207-212.
 95. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-962.
 96. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. 2008;13(1):27-35.
 97. Starrenburg FC, Bogers JP. How can antipsychotics cause Diabetes Mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry*. 2009;24(3):164-170.
 98. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med*. 2011;17(2):97-107.
 99. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea NV, Ulloa M, Copeland PM. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(5):452-464.
 100. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(3):519-526.
 101. Weiden PJ, Preskorn SH, Fahnestock PA, et al. Translating the psychopharmacology of antipsychotics to individualized treatment for severe mental illness: a Roadmap. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 7:1-48.

102. Cuerda C, Velasco C, Merchan-Naranjo J, Garcia-Peris P, Arango C. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(2):146-152.
103. Henderson DC, Sharma B, Fan X, et al. Dietary saturated fat intake and glucose metabolism impairments in nondiabetic, nonobese patients with schizophrenia on clozapine or risperidone. *Ann Clin Psychiatry.* 2010;22(1):33-42.
104. Cuerda C, Merchan-Naranjo J, Velasco C, et al. Influence of resting energy expenditure on weight gain in adolescents taking second-generation antipsychotics. *Clin Nutr.* 2011;30(5):616-623.
105. Gothelf D, Falk B, Singer P, et al. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry.* 2002;159(6):1055-1057.
106. He M, Zhang Q, Deng C, et al. Time-dependent effects of olanzapine treatment on the expression of histidine decarboxylase, H1 and H3 receptor in the rat brain: The roles in olanzapine-induced obesity. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;85:190-199.
107. Deng C, Lian J, Pai N, Huang XF. Reducing olanzapine-induced weight gain side effect by using betahistine: a study in the rat model. *J Psychopharmacol.* 2012;26(9):1271-1279.
108. Barak N, Beck Y, Albeck JH. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Betahistine to Counteract Olanzapine-Associated Weight Gain. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(3):253-256.
109. Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic induced weight gain - mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol.* 2006;20(4 Suppl):15-18.
110. Donovan MH, Tecott LH. Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. *Front Neurosci.* 2013;7:36.
111. Sargent BJ, Henderson AJ. Targeting 5-HT receptors for the treatment of obesity. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11(1):52-58.
112. Malhotra AK, Correll CU, Chowdhury NI, et al. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(9):904-912.
113. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(1):37-46.
114. Lencz T, Robinson DG, Napolitano B, et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(9):569-572.

115. Olten B, Bloch MH. Meta regression: Relationship between antipsychotic receptor binding profiles and side-effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84(Pt A):272-281.
116. Sentissi O, Epelbaum J, Olie JP, Poirier MF. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1189-1199.
117. Gentile S. Contributing factors to weight gain during long-term treatment with second-generation antipsychotics. A systematic appraisal and clinical implications. *Obes Rev*. 2009;10(5):527-542.
118. Coccurello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther*. 2010;127(3):210-251.
119. Herran A, Garcia-Unzueta MT, Amado JA, de La Maza MT, Alvarez C, Vazquez-Barquero JL. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry*. 2001;179:59-62.
120. Shams TA, Muller DJ. Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(10):473.
121. Bahr SM, Tyler BC, Wooldridge N, et al. Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. *Transl Psychiatry*. 2015;5:e652.
122. Davey KJ, Cotter PD, O'Sullivan O, et al. Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e309.
123. Kanji S, Fonseka TM, Marshe VS, Sriretnakumar V, Hahn MK, Muller DJ. The microbiome-gut-brain axis: implications for schizophrenia and antipsychotic induced weight gain. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017.
124. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799-806.
125. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(1):19-28.
126. Mondelli V, Anacker C, Vernon AC, et al. Haloperidol and olanzapine mediate metabolic abnormalities through different molecular pathways. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e208.

127. Ardizzone TD, Bradley RJ, Freeman AM, 3rd, Dwyer DS. Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine, and structural analogs of clozapine. *Brain Res.* 2001;923(1-2):82-90.
128. Weston-Green K, Huang XF, Lian J, Deng C. Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin and metabolic hormone levels. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(5):364-373.
129. Deng C. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(3):545-563.
130. Freyberg Z, McCarthy MJ. Dopamine D2 receptors and the circadian clock reciprocally mediate antipsychotic drug-induced metabolic disturbances. *NPJ Schizophr.* 2017;3:17.
131. Nash AI. Crosstalk between insulin and dopamine signaling: A basis for the metabolic effects of antipsychotic drugs. *J Chem Neuroanat.* 2017;83-84:59-68.
132. Montastruc F, Palmaro A, Bagheri H, Schmitt L, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Role of serotonin 5-HT_{2C} and histamine H₁ receptors in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in Vigibase. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(10):1556-1565.
133. Teff KL, Rickels MR, Grudziak J, Fuller C, Nguyen HL, Rickels K. Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease. *Diabetes.* 2013;62(9):3232-3240.
134. Goncalves P, Araujo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(1):1-16.
135. Yan H, Chen JD, Zheng XY. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;229(1):1-7.
136. Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA, et al. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(2):132-137.
137. Kaddurah-Daouk R, McEvoy J, Baillie RA, et al. Metabolomic mapping of atypical antipsychotic effects in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2007;12(10):934-945.
138. Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 23:45-66.
139. Zhang JP, Lencz T, Zhang RX, et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2016;42(6):1418-1437.

140. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206.
141. Goncalves VF, Zai CC, Tiwari AK, et al. A hypothesis-driven association study of 28 nuclear-encoded mitochondrial genes with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(6):1347-1354.
142. Calarge CA, Ellingrod VL, Zimmerman B, Acion L, Sivitz WI, Schlechte JA. Leptin gene - 2548G/A variants predict risperidone-associated weight gain in children and adolescents. *Psychiatr Genet*. 2009;19(6):320-327.
143. Jassim G, Ferno J, Theisen FM, et al. Association study of energy homeostasis genes and antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(1):15-20.
144. Lett TA, Wallace TJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Muller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry*. 2012;17(3):242-266.
145. Nurmi EL, Spilman SL, Whelan F, et al. Moderation of antipsychotic-induced weight gain by energy balance gene variants in the RUPP autism network risperidone studies. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e274.
146. Leza JC, Garcia-Bueno B, Bioque M, et al. Inflammation in schizophrenia: A question of balance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:612-626.
147. Reus GZ, Fries GR, Stertz L, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2015;300:141-154.
148. MacDowell KS, Garcia-Bueno B, Madrigal JL, et al. Risperidone normalizes increased inflammatory parameters and restores anti-inflammatory pathways in a model of neuroinflammation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(1):121-135.
149. MacDowell KS, Caso JR, Martin-Hernandez D, et al. The Atypical Antipsychotic Paliperidone Regulates Endogenous Antioxidant/Anti-Inflammatory Pathways in Rat Models of Acute and Chronic Restraint Stress. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):833-843.
150. Walss-Bass C, Weintraub ST, Hatch J, Mintz J, Chaudhuri AR. Clozapine causes oxidation of proteins involved in energy metabolism: a possible mechanism for antipsychotic-induced metabolic alterations. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(8):1097-1104.
151. Andreazza AC, Barakauskas VE, Fazeli S, et al. Effects of haloperidol and clozapine administration on oxidative stress in rat brain, liver and serum. *Neurosci Lett*. 2015;591:36-40.

152. Miljevic C, Nikolic M, Nikolic-Kokic A, et al. Lipid status, anti-oxidant enzyme defence and haemoglobin content in the blood of long-term clozapine-treated schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(2):303-307.
153. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;314(1):1-16.
154. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-1167.
155. Martin As, Scahill L, Kratochvil C. *Pediatric psychopharmacology : principles and practice*. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2011.
156. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab*. 2008;9(5):410-418.
157. Moreno C, Arango C, Parellada M, Shaffer D, Bird H. Antidepressants in child and adolescent depression: where are the bugs? *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(3):184-195.
158. Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. En: Rey JM, ed. *IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2015.
159. Rho JM, Storey TW. Molecular ontogeny of major neurotransmitter receptor systems in the mammalian central nervous system: norepinephrine, dopamine, serotonin, acetylcholine, and glycine. *J Child Neurol*. 2001;16(4):271-280; discussion 281.
160. Murrin LC, Sanders JD, Bylund DB. Comparison of the maturation of the adrenergic and serotonergic neurotransmitter systems in the brain: implications for differential drug effects on juveniles and adults. *Biochem Pharmacol*. 2007;73(8):1225-1236.
161. Mulla H. Understanding developmental pharmacodynamics: importance for drug development and clinical practice. *Paediatr Drugs*. 2010;12(4):223-233.
162. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ*. 1995;310(6984):897-901.
163. Chugani DC, Muzik O, Juhasz C, Janisse JJ, Ager J, Chugani HT. Postnatal maturation of human GABAA receptors measured with positron emission tomography. *Ann Neurol*. 2001;49(5):618-626.
164. Sturman DA, Moghaddam B. The neurobiology of adolescence: changes in brain architecture, functional dynamics, and behavioral tendencies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(8):1704-1712.

165. Choi YK, Moran-Gates T, Gardner MP, Tarazi FI. Effects of repeated risperidone exposure on serotonin receptor subtypes in developing rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;20(3):187-194.
166. Moran-Gates T, Gan L, Park YS, Zhang K, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Repeated antipsychotic drug exposure in developing rats: dopamine receptor effects. *Synapse.* 2006;59(2):92-100.
167. Andersen SL, Navalta CP. Annual Research Review: New frontiers in developmental neuropharmacology: can long-term therapeutic effects of drugs be optimized through carefully timed early intervention? *J Child Psychol Psychiatry.* 2011;52(4):476-503.
168. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(5):955-959.
169. Suliga E. Visceral adipose tissue in children and adolescents: a review. *Nutr Res Rev.* 2009;22(2):137-147.
170. Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. *J Adolesc Health.* 2002;31(6 Suppl):192-200.
171. Rogol AD. Sex steroids, growth hormone, leptin and the pubertal growth spurt. *Endocr Dev.* 2010;17:77-85.
172. Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth--a review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(8):869-874.
173. Moran A, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.* 1999;48(10):2039-2044.
174. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94112.
175. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, Woods SW, Srihari VH, Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Interv Psychiatry.* 2016;10(3):193-202.
176. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martinez-Garcia O, et al. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophr Res.* 2008;99(1-3):13-22.
177. Perez-Iglesias R, Martinez-Garcia O, Pardo-Garcia G, et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(1):41-51.

178. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1085-1097.
179. Vazquez-Bourgon J, Perez-Iglesias R, Ortiz-Garcia de la Foz V, Suarez Pinilla P, Diaz Martinez A, Crespo-Facorro B. Long-term metabolic effects of aripiprazole, ziprasidone and quetiapine: a pragmatic clinical trial in drug-naïve patients with a first-episode of non-affective psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017.
180. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(2):114-126.
181. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008;192(6):406-411.
182. Baker RA, Pikalov A, Tran QV, Kremenets T, Arani RB, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event database: a systematic Bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacol Bull*. 2009;42(1):11-31.
183. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):561-566.
184. Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR, Dalack GW, Hur K. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in Veterans Health Administration patients with schizophrenia. *Am J Epidemiol*. 2006;164(7):672-681.
185. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010;123(2-3):225-233.
186. Zhang Y, Liu Y, Su Y, et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):373.
187. Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. *CNS Spectr*. 2006;11(7 Suppl 7):32-39.
188. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.

189. Fleischhacker WW, Siu CO, Boden R, et al. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(5):987-995.
190. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Amado JA, et al. A 12-week randomized clinical trial to evaluate metabolic changes in drug-naïve, first-episode psychosis patients treated with haloperidol, olanzapine, or risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1733-1740.
191. Perez-Iglesias R, Mata I, Pelayo-Teran JM, et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naïve population. *Schizophr Res*. 2009;107(2-3):115-121.
192. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005;19 Suppl 1:1-93.
193. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007;164(7):1050-1060.
194. Perez-Iglesias R, Ortiz-Garcia de la Foz V, Martinez Garcia O, et al. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis. *Schizophr Res*. 2014;159(1):90-94.
195. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):306-318.
196. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):575-583.
197. Arango C, Bobes J, Aranda P, et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res*. 2008;104(1-3):1-12.
198. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015;14(3):339-347.
199. Theisen FM, Gebhardt S, Haberhausen M, et al. Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatr Genet*. 2005;15(4):285-289.
200. Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain : a literature analysis. *Drug Saf*. 2006;29(4):303-319.
201. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):975-981.

-
202. Strassnig M, Miewald J, Keshavan M, Ganguli R. Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons: one-year analysis. *Schizophr Res.* 2007;93(1-3):90-98.
203. Verma S, Liew A, Subramaniam M, Poon LY. Effect of treatment on weight gain and metabolic abnormalities in patients with first-episode psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(9):812-817.
204. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(4):231-238.
205. Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, et al. Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *J Psychiatr Res.* 2009;43(6):620-626.
206. Lane HY, Chang YC, Cheng YC, Liu GC, Lin XR, Chang WH. Effects of patient demographics, risperidone dosage, and clinical outcome on body weight in acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(3):316-320.
207. Lane HY, Liu YC, Huang CL, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(2):128-134.
208. Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(4):316-321.
209. Safer DJ. A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(4):429-436.
210. Tollefson GD, Beasley CM, Jr., Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry.* 1997;154(4):457-465.
211. Zipursky RB, Gu H, Green AI, et al. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry.* 2005;187:537-543.
212. Hammerman A, Dreier J, Klang SH, Munitz H, Cohen AD, Goldfracht M. Antipsychotics and diabetes: an age-related association. *Ann Pharmacother.* 2008;42(9):1316-1322.
213. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(12):1172-1176.
214. Cohen D, Dekker JJ, Peen J, Gispen-de Wied CC. Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(3):187-194.

215. Kivimaki M, Kuosma E, Ferrie JE, et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health*. 2017;2(6):e277-e285.
216. Straker D, Correll CU, Kramer-Ginsberg E, et al. Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1217-1221.
217. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):465-477.
218. The Lancet. The link between cancer and obesity. *Lancet*. 2017;390(10104):1716.
219. Yu ZH, Jiang HY, Shao L, Zhou YY, Shi HY, Ruan B. Use of antipsychotics and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):624-632.
220. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):334-341.
221. Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163-180.
222. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(3):261-269.
223. Perry BI, McIntosh G, Weich S, Singh S, Rees K. The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(11):1049-1058.
224. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, et al. Metabolic syndrome or glucose challenge in first episode of psychosis? *Eur Psychiatry*. 2017;41:42-46.
225. Pillinger T, Beck K, Stubbs B, Howes OD. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;211(6):339-349.
226. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663-671.
227. Dieset I, Andreassen OA, Haukvik UK. Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span. *Schizophr Bull*. 2016;42(6):1316-1319.

-
228. Cao H, Chen J, Meyer-Lindenberg A, Schwarz E. A polygenic score for schizophrenia predicts glycemic control. *Transl Psychiatry*. 2017;7(12):1295.
229. De Hert M, Cohen D, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011;10(2):138-151.
230. Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(2):97-108.
231. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):514-519.
232. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14(2):119-136.
233. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):600-606.
234. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374(9690):620-627.
235. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(3):309-316.
236. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*. 2011;26(3):144-158.
237. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009;302(16):1765-1773.
238. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(8):821-827.

239. Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL, De Smedt G, Van Dongen S, Risperidone Disruptive Behavior Study G. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(1):64-72.
240. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, et al. Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(11):1599-1608.
241. Arango C, Giraldez M, Merchan-Naranjo J, et al. Second-generation antipsychotic use in children and adolescents: a six-month prospective cohort study in drug-naïve patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(11):1179-1190,1190 e1171-1174.
242. Baeza I, Vigo L, de la Serna E, et al. The effects of antipsychotics on weight gain, weight-related hormones and homocysteine in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(1):35-46.
243. Sjo CP, Stenstrom AD, Bojesen AB, Frolich JS, Bilenberg N. Development of Metabolic Syndrome in Drug-Naïve Adolescents After 12 Months of Second-Generation Antipsychotic Treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(10):884-891.
244. Martinez-Ortega JM, Funes-Godoy S, Diaz-Atienza F, Gutierrez-Rojas L, Perez-Costillas L, Gurpegui M. Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotics: a critical review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(8):457-479.
245. Galling B, Roldan A, Nielsen RE, et al. Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):247-259.
246. Nielsen RE, Laursen MF, Vernal DL, et al. Risk of diabetes in children and adolescents exposed to antipsychotics: a nationwide 12-year case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(9):971-979 e976.
247. Martin A, Landau J, Leebens P, et al. Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10(4):259-268.
248. Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P. Open trial of risperidone in 24 young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(10):1206-1214.
249. Dittmann RW, Meyer E, Freisleder FJ, et al. Effectiveness and tolerability of olanzapine in the treatment of adolescents with schizophrenia and related psychotic disorders: results from a large, prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(1):54-69.

-
250. Fraguas D, Merchan-Naranjo J, Laita P, et al. Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(7):1166-1175.
251. Arango C, Robles O, Parellada M, et al. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(7):418-428.
252. Roy G, Bedard A, Desmarais PA, et al. Age-dependent metabolic effects of second-generation antipsychotics in second-generation antipsychotic-naïve French Canadian patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(6):479-487.
253. Ghate SR, Porucznik CA, Said Q, Hashibe M, Joy E, Brixner DI. Association between second-generation antipsychotics and changes in body mass index in adolescents. *J Adolesc Health*. 2013;52(3):336-343.
254. Baeza I, de la Serna E, Calvo-Escalona R, et al. One-Year Prospective Study of Liver Function Tests in Children and Adolescents on Second-Generation Antipsychotics: Is There a Link with Metabolic Syndrome? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(7):463-473.
255. Ross RG, Novins D, Farley GK, Adler LE. A 1-year open-label trial of olanzapine in school-age children with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13(3):301-309.
256. Reyes M, Olah R, Csaba K, Augustyns I, Eerdekens M. Long-term safety and efficacy of risperidone in children with disruptive behaviour disorders. Results of a 2-year extension study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(2):97-104.
257. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf*. 2001;24(1):59-73.
258. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(3):239-250.
259. Jerrell JM, McIntyre RS. Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(4):283-290.
260. Fedorowicz VJ, Fombonne E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol*. 2005;19(5):533-550.
261. N. C. D. Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642.
262. Ortega RM, López-Sobaler AM, Aparicio A, et al. Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España. 2015. Agencia

- Española de Consumo Seguridad Alimentaria y Nutrición- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, ed2016.
263. Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2430-2440.
 264. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, et al. Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. *Stroke*. 2002;33(12):2923-2928.
 265. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290(17):2277-2283.
 266. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2002;51(1):204-209.
 267. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-1638.
 268. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, et al. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation*. 2007;115(8):1004-1011.
 269. Deckelbaum RJ, Williams CL. Childhood obesity: the health issue. *Obes Res*. 2001;9 Suppl 4:239S-243S.
 270. van Geel M, Vedder P, Tanilon J. Are overweight and obese youths more often bullied by their peers? A meta-analysis on the correlation between weight status and bullying. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(10):1263-1267.
 271. Hack S, Chow B. Pediatric psychotropic medication compliance: a literature review and research-based suggestions for improving treatment compliance. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(1):59-67.
 272. Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(4):403-414.
 273. Rosenbloom AL. Hyperprolactinemia with antipsychotic drugs in children and adolescents. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010.
 274. Bioque M, Garcia-Portilla MAP, Garcia-Rizo C, et al. Evolution of metabolic risk factors over a two-year period in a cohort of first episodes of psychosis. *Schizophr Res*. 2018;193:188-196.

275. Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch CK, Xu W, Carlson JL, Merida KM, Dittmann RW. The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):247-258.
276. Kryzhanovskaya LA, Xu W, Millen BA, Acharya N, Jen KY, Osuntokun O. Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22(2):157-165.
277. Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(12):1439-1446.
278. Hellings JA, Zarcone JR, Crandall K, Wallace D, Schroeder SR. Weight gain in a controlled study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation and autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(3):229-238.
279. Hellings JA, Zarcone JR, Valdovinos MG, Reese RM, Gaughan E, Schroeder SR. Risperidone-induced prolactin elevation in a prospective study of children, adolescents, and adults with mental retardation and pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(6):885-892.
280. Zarcone JR, Hellings JA, Crandall K, et al. Effects of risperidone on aberrant behavior of persons with developmental disabilities: I. A double-blind crossover study using multiple measures. *Am J Ment Retard*. 2001;106(6):525-538.
281. Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkrigde SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(1):50-56.
282. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):401-411.
283. Vitiello B, Jensen PS. Developmental perspectives in pediatric psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull*. 1995;31(1):75-81.
284. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gotzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016;352:i65.
285. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(7):771-791.
286. Ficha técnica de Lamictal® (lamotrigina). 2006; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020241s10s21s25s26s27,020764s3s14s18s19s20lbl.pdf. Acceso 5 octubre 2018, 2018.

287. Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, et al. Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2006;15(1):177-206.
288. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(1):133-145.
289. Patel NC, Crismon ML, Hoagwood K, Jensen PS. Unanswered questions regarding atypical antipsychotic use in aggressive children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(2):270-284.
290. Uçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry*. 2008;7(1):58-62.
291. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):1041-1050.
292. Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Normand SL. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis. *NPJ Schizophr*. 2018;4(1):12.
293. Perry PJ, Argo TR, Carnahan RM, et al. The association of weight gain and olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(3):250-254.
294. Kelly DL, Conley RR, Love RC, Horn DS, Ushchak CM. Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1998;8(3):151-159.
295. Haas M, Delbello MP, Pandina G, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2009;11(7):687-700.
296. Calarge CA, Nicol G, Xie D, Zimmerman B. Correlates of weight gain during long-term risperidone treatment in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2012;6(1):21.
297. Haas M, Eerdekens M, Kushner S, et al. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *Br J Psychiatry*. 2009;194(2):158-164.
298. Findling RL, Correll CU, Nyilas M, et al. Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2013;15(2):138-149.
299. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(10):1441-1451.

-
300. Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophr Bull.* 2009;35(5):937-948.
301. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J. Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf.* 2006;29(7):587-598.
302. McIntyre RS, Jerrell JM. Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(10):929-935.
303. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, et al. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(3):337-343.
304. Taylor JH, Jakubovski E, Gabriel D, Bloch MH. Predictors and Moderators of Antipsychotic-Related Weight Gain in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(7):474-484.
305. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, et al. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm (Vienna).* 2007;114(2):273-280.
306. Moreno C, Merchan-Naranjo J, Alvarez M, et al. Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: comparison with other psychotic and nonpsychotic diagnoses. *Bipolar Disord.* 2010;12(2):172-184.
307. Patel NC, Kistler JS, James EB, Crismon ML. A retrospective analysis of the short-term effects of olanzapine and quetiapine on weight and body mass index in children and adolescents. *Pharmacotherapy.* 2004;24(7):824-830.
308. Calarge CA, Acion L, Kuperman S, Tansey M, Schlechte JA. Weight gain and metabolic abnormalities during extended risperidone treatment in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(2):101-109.
309. Allison DB, Loebel AD, Lombardo I, Romano SJ, Siu CO. Understanding the relationship between baseline BMI and subsequent weight change in antipsychotic trials: effect modification or regression to the mean? *Psychiatry Res.* 2009;170(2-3):172-176.
310. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res.* 2007;89(1-3):91-100.
311. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(4):527-542.
312. Goldstein BI, Birmaher B, Axelson DA, et al. Preliminary findings regarding overweight and obesity in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(12):1953-1959.

313. Burcu M, Zito JM, Safer DJ, et al. Concomitant Use of Atypical Antipsychotics With Other Psychotropic Medication Classes and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(8):642-651.
314. Aman MG, Binder C, Turgay A. Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medicine in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(2):243-254.
315. Pina-Camacho L, Diaz-Caneja CM, Saiz PA, et al. Pharmacogenetic study of second-generation antipsychotic long-term treatment metabolic side effects (the SLiM Study): rationale, objectives, design and sample description. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2014;7(4):166-178.
316. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández A, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011(2 (Supl)):59-62.
317. Fernández C, Lorenzo H, Vrotsou K, Aresti U, Rica I, Sánchez E. *Estudio de Crecimiento de Bilbao. Curvas y Tablas de Crecimiento (Estudio transversal)* Bilbao: Fundación Faustino Orbegozo; 2011.
318. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, et al. *Estudios Españoles de Crecimiento 2010*. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica 2011.
319. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2362-2374.
320. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-576.
321. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de riesgo Cardiovascular en la Infancia y la Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: valores de referencia. *An Esp Pediatr*. 1995;43:11-17.
322. Centers for Disease Control and Prevention & National Center for Health Statistics. Overweight and obesity: Defining Adult Overweight and Obesity. 2016; <https://www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html>. Acceso 5 octubre 2018, 2018.
323. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S164-192.
324. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. [Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population]. *Med Clin (Barc)*. 2001;117(14):530-533.

325. Tapia Ceballos L, López Sigüero JP, urado Ortiz A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *Anales de Pediatría*. 2007;67(4):352-361.
326. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
327. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.
328. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219.
329. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645.
330. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry*. 2010;67(3):255-262.
331. Rijcken CA, Monster TB, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(6):657-659.
332. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0*. [computer program]. 2012.
333. Pardo Merino A, Ruiz Díaz MA. *Análisis de datos en ciencias sociales y de la salud III*. Síntesis; 2012.
334. Jensen KG, Correll CU, Ruda D, et al. Pretreatment Cardiometabolic Status in Youth With Early-Onset Psychosis: Baseline Results From the TEA Trial. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):e1035-e1046.
335. Petruzzelli MG, Margari M, Pescechera A, et al. Hyperprolactinemia and insulin resistance in drug naive patients with early onset first episode psychosis. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):246.
336. Fraguas D, Diaz-Caneja CM, Ayora M, et al. Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2018.
337. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naive individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(5):434-438.

338. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327-334.
339. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Kuzeljevic B, Davidson J. Waist circumference is a sensitive screening tool for assessment of metabolic syndrome risk in children treated with second-generation antipsychotics. *Can J Psychiatry*. 2012;57(1):34-44.
340. Scahill L, Jeon S, Boorin SJ, et al. Weight Gain and Metabolic Consequences of Risperidone in Young Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(5):415-423.
341. Introduction. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S1-2.
342. Nicol GE, Yingling MD, Flavin KS, et al. Metabolic Effects of Antipsychotics on Adiposity and Insulin Sensitivity in Youths: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):788-796.
343. Kirkpatrick B. Understanding the physiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(3):e05.
344. Arango C, Fraguas D, Castro-Fornieles J, et al. Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia: Informe de consenso de Recomendaciones. Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), ed2015.
345. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):579-587.
346. Kuczmarski RJ, Carroll MD, Flegal KM, Troiano RP. Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among U.S. adults: NHANES III (1988 to 1994). *Obes Res*. 1997;5(6):542-548.
347. Hopstock LA, Bonna KH, Eggen AE, et al. Longitudinal and secular trends in total cholesterol levels and impact of lipid-lowering drug use among Norwegian women and men born in 1905-1977 in the population-based Tromso Study 1979-2016. *BMJ Open*. 2017;7(8):e015001.
348. Martin A, L'Ecuyer S. Triglyceride, cholesterol and weight changes among risperidone-treated youths. A retrospective study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002;11(3):129-133.
349. De Hert M., Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel, R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009;8(1):15-22.
350. Pan A, Keum N, Okereke OI, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1171-1180.

-
351. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on lipid homeostasis: a cardiac safety concern? *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(4):523-537.
352. Klop B, do Rego AT, Cabezas MC. Alcohol and plasma triglycerides. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(4):321-326.
353. Martinez-Ortega JM, Diaz-Atienza F, Gutierrez-Rojas L, Jurado D, Gurpegui M. Confounding by indication of a specific antipsychotic and the increase of body mass index among children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20(11-12):597-598.
354. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(1):28-34; quiz 35-26.
355. Maring B, Greenspan LC, Chandra M, et al. Comparing US paediatric and adult weight classification at the transition from late teenage to young adulthood. *Pediatr Obes.* 2015;10(5):371-379.
356. Persico AM, Arango C, Buitelaar JK, et al. Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(10):1513-1531.
357. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, Jr., Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation.* 1999;99(11):1471-1476.
358. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med.* 2007;357(23):2329-2337.
359. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2231-2241.
360. Pogge DL, Singer MB, Harvey PD. Rates and predictors of adherence with atypical antipsychotic medication: a follow-up study of adolescent inpatients. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(6):901-912.
361. Llorca PM, Lancon C, Hartry A, et al. Assessing the burden of treatment-emergent adverse events associated with atypical antipsychotic medications. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):67.
362. Edgcomb JB, Zima B. Medication Adherence Among Children and Adolescents with Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018.

363. McClellan J, Stock S, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Committee on Quality I. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(9):976-990.
364. Jolin EM, Weller EB, Weller RA. The public health aspects of bipolar disorder in children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(2):106-113.
365. Goldstein BI, Blanco C, He JP, Merikangas K. Correlates of Overweight and Obesity Among Adolescents With Bipolar Disorder in the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(12):1020-1026.
366. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
367. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D, et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(4):344-351.
368. De Hert M, Detraux J. The Urgent Need for Optimal Monitoring of Metabolic Adverse Effects in Children and Youngsters Who Take On-label or Off-label Antipsychotic Medication. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):771-772.
369. Lindsay RL, Leone S, Aman MG. Discontinuation of risperidone and reversibility of weight gain in children with disruptive behavior disorders. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43(5):437-444.
370. Zuddas A, Di Martino A, Muglia P, Cianchetti C. Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10(2):79-90.
371. Calarge CA, Nicol G, Schlechte JA, Burns TL. Cardiometabolic outcomes in children and adolescents following discontinuation of long-term risperidone treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(3):120-129.
372. Bjerregaard LG, Jensen BW, Angquist L, Osler M, Sorensen TIA, Baker JL. Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1302-1312.
373. Alvarez-Jimenez M, Gonzalez-Blanch C, Vazquez-Barquero JL, et al. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naïve first-episode psychosis patients: A randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(8):1253-1260.
374. Teasdale SB, Ward PB, Rosenbaum S, Samaras K, Stubbs B. Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness. *Br J Psychiatry*. 2017;210(2):110-118.

-
375. Green CA, Yarborough BJ, Leo MC, et al. The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):71-81.
376. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1385-1403.
377. Siskind D, Hahn M, Correll CU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor-agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018.
378. Bernini LJ, Simao AN, Alfieri DF, et al. Beneficial effects of Bifidobacterium lactis on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition*. 2016;32(6):716-719.
379. Lazzari P, Serra V, Marcello S, Pira M, Mastinu A. Metabolic side effects induced by olanzapine treatment are neutralized by CB1 receptor antagonist compounds co-administration in female rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(7):667-678.
380. Girault EM, Foppen E, Ackermans MT, Fliers E, Kalsbeek A. Central administration of an orexin receptor 1 antagonist prevents the stimulatory effect of Olanzapine on endogenous glucose production. *Brain Res*. 2013;1527:238-245.
381. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2072-2079.
382. Ellul P, Delorme R, Cortese S. Metformin for Weight Gain Associated with Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018.
383. Handen BL, Anagnostou E, Aman MG, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Metformin for the Treatment of Overweight Induced by Antipsychotic Medication in Young People With Autism Spectrum Disorder: Open-Label Extension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(10):849-856 e846.
384. Mostafavi SA, Solhi M, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Melatonin for Reducing Weight Gain Following Administration of Atypical Antipsychotic Olanzapine for Adolescents with Bipolar Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(5):440-444.

385. Agoritsas T, Merglen A, Shah ND, O'Donnell M, Guyatt GH. Adjusted Analyses in Studies Addressing Therapy and Harm: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA*. 2017;317(7):748-759.

Anexos

- I. Modelos de consentimiento informado**
- II. Resultados suplementarios**
- III. Tablas suplementarias**

I. Modelos de consentimiento informado

Cohorte 1-Modelo de consentimiento de pacientes

CONSENTIMIENTO INFORMADO GENERAL

Título de la investigación:

Identificación de genes candidatos como marcadores de riesgo para el aumento de peso en pacientes en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.

Investigador Principal:

Dr. Celso Arango

Lugar de realización:

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Departamento de Psiquiatría.

Propósito del estudio:

El estudio de la respuesta a fármacos antipsicóticos es muy importante para elegir el tratamiento más adecuado para el trastorno que usted padece. Los estudios preliminares existentes hasta la fecha ponen de manifiesto que las características genéticas de los pacientes pueden tener un papel relevante a la hora de determinar los efectos secundarios y, en general, el perfil de respuesta a un determinado antipsicótico. Sin embargo, y por desgracia, todavía no se conocen con exactitud las variantes genéticas que provocan que gente como usted respondan adecuadamente a los distintos tratamientos antipsicóticos de nueva introducción en el mercado. Por ello hemos iniciado este estudio que pretende estudiar algunas de esas características genéticas con la esperanza de que nuestros hallazgos, junto al de otros equipos de investigación que están trabajando en el mismo sentido, ayuden a encontrar en un futuro no muy lejano el tratamiento más adecuado para su enfermedad.

Procedimientos/explicación del estudio:

Mediante este documento lo que solicitamos es su colaboración en esta investigación, y para ello debemos realizar una serie de pruebas, que en ningún momento suponen riesgo para su salud:

- Una entrevista con usted para recabar información sobre su enfermedad, su historial médico y el modo en que su enfermedad ha repercutido en su vida.
- Una exploración clínica, para determinar su estado de salud antes y durante el tratamiento antipsicótico.
- Una exploración complementaria (ECG, presión arterial y peso), para determinar su estado de salud antes y durante el tratamiento antipsicótico.
- Una extracción sanguínea para conocer su perfil lipídico y endocrino, con el fin de determinar su estado de salud antes y durante el tratamiento antipsicótico.
- Una extracción sanguínea para analizar diferentes genes que podrían explicar algunos de los efectos producidos por el tratamiento antipsicótico. Estas muestras serán conservadas a -20°C durante un periodo de doce años (de acuerdo con los protocolos habituales internacionales en los estudios de genética molecular). Este periodo, aunque pueda

parecer largo, es coherente con los avances científicos que se espera que sean importantes en los próximos años y permitan aplicar a las muestras aportadas por usted nuevas tecnologías. En todos los casos los análisis se incluirán, específicamente, dentro de las hipótesis planteadas en el presente proyecto bajo la supervisión del equipo investigador coordinador y de referencia de la Universidad de Barcelona.

Riesgos/beneficios:

La extracción sanguínea podría tener como consecuencia la formación de un pequeño hematoma en el antebrazo que se reabsorbería en uno o dos días.

Confidencialidad:

Los datos que se obtengan del análisis de las muestras extraídas serán archivados y el tratamiento de los datos de carácter personal se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Su intimidad quedará salvaguardada en todo momento, y su nombre o el de sus familiares no aparecerán en ningún tipo de comunicación. Por otro lado, los resultados de esta investigación únicamente serán utilizados para el mejor conocimiento del trastorno que usted padece.

La información que se obtenga de los análisis realizados le será comunicada cuando sea importante para su salud. Si se tratase de información no relevante para su salud, usted decidirá si quiere o no que se le comunique. En todo momento, usted tendrá derecho al acceso a los datos que se obtengan del análisis de la muestra. Para ejercer dicho derecho deberá solicitarlo a su médico responsable de su tratamiento.

Coste/compensación:

No existe ningún coste por participar en este estudio. Todas las entrevistas y pruebas que se realicen durante el estudio no supondrán coste alguno.

No obtendrás beneficios clínicos directos ni compensación económica alguna por participar en el estudio, pero los resultados nos ayudarán a determinar los efectos secundarios y, en general, el perfil de respuesta a un determinado antipsicótico, lo que se espera derivará en el desarrollo de mejores y más eficaces tratamientos en el futuro.

Alternativas a la participación:

Su colaboración es totalmente voluntaria, pudiendo abandonar el estudio en cualquier momento o decidiendo no participar en él. Esto no supondrá ningún perjuicio en el tratamiento que usted recibe, no viéndose afectado éste de modo alguno.

Derecho al abandono del estudio:

Tienes derecho a abandonar el estudio en cualquier momento sin que ello suponga cambios en tu tratamiento o cuidados recibidos por parte de tu médico. Serás informado sobre cualquier dato relevante del estudio que pudiera condicionar tu permanencia o abandono en el mismo.

Su colaboración es totalmente voluntaria. Si tiene alguna duda sobre lo que acaba de leer o sobre cualquier otro aspecto de esta investigación antes de firmar esta hoja de consentimiento informado, puede preguntársela en cualquier momento a su médico el Dr..... a través del número de teléfono

Cohorte 1-Modelo de consentimiento de controles

CONSENTIMIENTO INFORMADO GENERAL CONTROLES

Título de la investigación:

Identificación de genes candidatos como marcadores de riesgo para el aumento de peso en pacientes en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.

Investigador Principal:

Dr. Celso Arango

Lugar de realización:

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Departamento de Psiquiatría.

Introducción:

Antes de dar su consentimiento para que participe en este estudio, es importante leer y entender la siguiente explicación. Describe el objetivo, procedimientos, beneficios y riesgos del estudio, las alternativas disponibles, y el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. Si no quiere participar, esto no conllevará ninguna consecuencia.

Esta hoja de consentimiento informado puede contener información que no comprenda en su totalidad, por lo que no dude en solicitar a su médico que le resuelva cualquier duda.

Propósito del estudio:

El estudio de la respuesta a fármacos antipsicóticos es muy importante para elegir el tratamiento más adecuado para los pacientes que lo necesitan. Los fármacos antipsicóticos se utilizan en personas que presentan síntomas psicóticos. Los estudios anteriores demuestran que las características genéticas de los pacientes pueden ser importantes para los efectos secundarios y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, y por desgracia, todavía no se conocen con exactitud las diferencias genéticas que provocan que estos pacientes respondan adecuadamente a los distintos tratamientos antipsicóticos y presenten el menor número de efectos adversos posible. Además, es necesario comparar los resultados de las pruebas que se realicen en estos pacientes con los resultados obtenidos en personas que no reciban este tratamiento y no presenten síntomas psicóticos para asegurarnos de que estos efectos no se detectan en nuestra población. Nuestro equipo asociado con otros grupos de investigación, ha iniciado este estudio con la esperanza de encontrar en un futuro no muy lejano el tratamiento más adecuado para estos pacientes.

Procedimientos/explicación del estudio:

Con este documento lo que solicitamos es su colaboración en esta investigación, y para ello debemos realizar una serie de pruebas, que en ningún momento suponen riesgo para su salud:

- Una entrevista con usted para obtener información sobre su historial médico y su estado de salud actual.

- Una exploración clínica, para determinar su estado de salud al inicio y durante los seis meses que dura el estudio.
- Una exploración complementaria (ECG, presión arterial y peso), para determinar su estado de salud al inicio del estudio y durante los seis meses que dura el estudio.
- Una extracción sanguínea para conocer su perfil de colesterol y grasas y hormonal, con el fin de determinar su estado de salud al inicio del estudio y durante los seis meses que dura el estudio.
- Una extracción sanguínea para analizar diferentes genes que podrían explicar algunos de los efectos producidos por el tratamiento antipsicótico. Estas muestras serán conservadas a -20°C durante un periodo de doce años (de acuerdo con los protocolos habituales internacionales en los estudios de genética molecular). Este periodo, aunque pueda parecer largo, es coherente con los avances científicos que se espera que sean importantes en los próximos años y permitan aplicar nuevas tecnologías a las muestras aportadas por usted.

Riesgos/beneficios:

La extracción sanguínea podría tener como consecuencia la formación de un pequeño hematoma en el antebrazo que se reabsorbería en uno o dos días.

Confidencialidad:

Los datos que se obtengan del análisis de las muestras extraídas serán archivados y el tratamiento de los datos de carácter personal se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Su intimidad quedará salvaguardada en todo momento, y su nombre no aparecerá en ningún tipo de comunicación.

La información que se obtenga de los análisis realizados le será comunicada cuando sea importante para su salud. Si se tratase de información no relevante para su salud, usted decidirá si quiere o no que se le comunique. En todo momento, usted tendrá derecho al acceso a los datos que se obtengan del análisis de la muestra. Para ejercer dicho derecho deberá solicitarlo a su médico responsable del estudio.

Coste/compensación:

No existe ningún coste por participar en este estudio. Todas las entrevistas y pruebas que se realicen durante el estudio no supondrán coste alguno.

El posible beneficio de su participación en esta investigación es ayudar a identificar variables genéticas asociadas a efectos secundarios en personas que reciben tratamiento con fármacos antipsicóticos, para lo que es necesario comparar los resultados de las pruebas que se les realicen con los resultados obtenidos en personas que no reciban este tratamiento y no presenten síntomas psicóticos.

Usted recibirá una compensación económica por participar en el estudio.

Derecho al abandono del estudio:

Su colaboración es totalmente voluntaria. Tiene derecho a abandonar el estudio en cualquier momento. Será informado sobre cualquier dato relevante del estudio que pudiera condicionar su permanencia o abandono en el mismo.

El/la Sr/Sra ha comprendido la información anteriormente expuesta, ha podido realizar preguntas, y acepta voluntariamente participar en los siguientes apartados de este estudio:

- Firmado:
DNI:

En a de de

Cohorte 2-Modelo de consentimiento

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO: ESTUDIO DE EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FÁRMACOS ANTIDOPAMINÉRGICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Investigador principal: Dr. Celso Arango
Dpto. Psiquiatría. HGU Gregorio Marañón.
C/Ibiza, 43. 28009 Madrid.

Propósito:

Pretendemos estudiar la aparición en niños y adolescentes de algunos efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos, que han sido observados en adultos.

Se sabe que la toma de medicación antidopaminérgica conlleva, en algunas ocasiones, la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios, como por ejemplo un aumento de peso, algunas alteraciones en el análisis de sangre (aumento de las grasas, o alteraciones en las cifras de glucosa) o a nivel cardíaco. También pueden aparecer los signos motores, como temblor, rigidez, contracturas musculares u otros movimientos involuntarios.

Procedimientos y explicación de los estudios:

El paciente será entrevistado en cinco ocasiones a lo largo de un año por médicos del Servicio de Psiquiatría del Hospital Gregorio Marañón, entrenados especialmente en este campo. En estas entrevistas se recogerán datos referentes a los antecedentes personales del paciente, así como de la medicación que ha tomado hasta el momento. En cada una de las visitas se medirá el peso y la talla, y se realizará una analítica de sangre y un electrocardiograma. Además se evaluará la aparición de movimientos involuntarios (signos extrapiramidales) que pueden ser explicados por la toma de medicación.

Riesgos y beneficios:

Se considera un estudio de mínimo riesgo ya que las pruebas que en él se realizan (análisis de sangre y electrocardiograma) son de uso cotidiano y conlleva un riesgo de complicaciones despreciable.

La medicación que tome el paciente en ningún momento será modificada si no es el criterio de su médico responsable.

El paciente se beneficiará de un seguimiento cercano, con la posibilidad de que si se detecta alguno de los efectos indeseables, el médico responsable, que estará informado en todo momento de los resultados de las pruebas, puede realizar los cambios que considere oportunos en el tratamiento.

Confidencialidad:

Sólo los médicos investigadores tendrán acceso a los datos obtenidos de cada paciente. La comunicación de los resultados no irá acompañada en ningún momento del nombre del paciente ni de algún otro dato que pueda conducir a la identificación del mismo

Coste/Compensación:

Las pruebas realizadas durante el estudio no ocasionarán gasto alguno al paciente. La participación en este estudio no conlleva compensación económica.

Alternativas a la participación:

La participación en este estudio es de carácter voluntario. La no participación no supondrá ningún cambio en la calidad de la atención sanitaria recibida.

Derecho de abandono del estudio:

El paciente tiene derecho a abandonar el estudio en cualquier momento sin que suponga un cambio alguno en el tratamiento o cuidados. Será informado sobre cualquier dato relevante que pudiera condicionar su permanencia o abandono.

Preguntas:

Si desea recibir mayor información o necesita de alguna aclaración, por favor póngase en contacto con el Dr. _____ a través del número de teléfono: 91-5867671.

Firma (médica responsable)

Firma (paciente)

Firma (responsable legal del paciente)

II. Resultados suplementarios

Análisis de las trayectorias de cambios longitudinales en parámetros antropométricos, metabólicos, hormonales y cardiovasculares.

Puntuaciones Z de IMC

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre las puntuaciones z de IMC (z -IMC) ($F=180.15$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.25$, $p<.001$; 12 semanas $d=0.40$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.58$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.15$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.19$, $p<.001$) y entre 6 y 24 semanas ($d=0.33$, $p<.001$). En el grupo de adultos, se detecta un efecto principal del tiempo sobre el z -IMC en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=59.97$, $p<.001$), con cambios significativos desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.19$, $p<.001$; 12 semanas $d=0.25$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.43$, $p<.001$). Se detecta también una diferencia significativa entre la visita de 12 y 24 semanas ($d=0.18$, $p<.001$) y entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=0.22$, $p<.001$). En el grupo de niños, se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=127.50$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.28$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.50$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.70$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.21$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.21$, $p<.001$) y de 6 a 24 semanas ($d=0.41$, $p<.001$).
- Risperidona: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=79.49$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.22$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.39$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.57$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.17$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.19$, $p<.001$) y entre la de 6 y 24 semanas. ($d=0.35$, $p<.001$) En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detecta un efecto principal del tiempo ($F=16.94$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.17$, $p=.011$; 12 semanas: $d=0.27$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.47$, $p<.001$), entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.22$, $p=.049$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.29$, $p<.001$). En el grupo de niños, también se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de z -IMC durante el seguimiento ($F=62.47$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas:

$d=0.24$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.43$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.61$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.19$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.19$, $p=.007$) y entre 6 y 24 semanas ($d=0.38$, $p<.001$).

- **Olanzapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el z -IMC ($F=107.29$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.40$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.68$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.99$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.28$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.33$, $p<.001$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.59$, $p<.001$). En el grupo de adultos tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los medidas de z -IMC ($F=59.15$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.39$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.54$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.81$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.28$, $p=.001$) y entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=0.41$, $p<.001$). En el grupo de niños tratados con olanzapina, también se detecta un efecto significativo del tiempo sobre el peso ($F=69.12$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.42$, $p<.001$), 12 semanas ($d=0.87$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=1.28$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.46$, $p<.001$), entre la visita de 12 y la de 24 semanas ($d=0.46$, $p=.002$) y entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=0.89$, $p<.001$).
- **Quetiapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina se detecta un efecto significativo del tiempo sobre el z -IMC ($F=25.17$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.20$, $p<.001$), 12 semanas ($d=0.23$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=0.34$, $p<.001$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.13$, $p=.019$). En los adultos tratados con quetiapina, se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el z -IMC durante el seguimiento ($F=6.22$, $p=.001$). Se detecta un incremento significativo desde la visita basal a la de 24 semanas ($d=0.18$, $p<.001$) y una tendencia entre las 12 y 24 semanas de seguimiento ($d=0.11$, $p=.096$), sin cambios significativos entre el resto de visitas. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina también se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el z -IMC ($F=24.83$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.37$, $p<.001$), 12 semanas ($d=0.48$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=0.59$, $p<.001$). Se detecta una tendencia no significativa en la misma dirección entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.23$, $p=.070$).

Peso

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el peso ($F=225.14$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.19$, $p<.001$; 12 semanas $d=0.31$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.43$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.12$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.13$, $p<.001$). En el grupo de adultos, se detecta un efecto principal del tiempo sobre el peso en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=48.73$, $p<.001$), con cambios significativos desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.17$, $p<.001$; 12 semanas $d=0.25$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.34$, $p<.001$). Se detecta también una diferencia significativa entre la visita de 12 y 24 semanas ($d=0.10$, $p=.031$) y entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=0.16$, $p<.001$). En el grupo de niños, se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=206.95$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.21$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.39$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.55$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.17$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.18$, $p<.001$).
- Risperidona: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=122.02$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.17$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.30$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.46$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.13$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.16$, $p<.001$). En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detecta un efecto principal del tiempo ($F=14.95$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.17$, $p=.011$; 12 semanas: $d=0.29$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.44$, $p<.001$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.26$, $p=.002$). En el grupo de niños, también se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de IMC durante el seguimiento ($F=113.40$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.17$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.32$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.48$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.14$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.17$, $p<.001$) y entre 6 y 24 semanas ($d=0.31$, $p<.001$).
- Olanzapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el peso ($F=106.34$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.29$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.53$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.72$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12

semanas ($d=0.23$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.19$, $p=.002$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.42$, $p<.001$). En el grupo de adultos tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre las medidas de peso ($F=49.04$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.31$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.46$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.63$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.15$, $p=.038$) y entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=0.31$, $p<.001$). Se detecta una tendencia no significativa en la misma dirección entre la visita de 12 y la de 24 semanas ($d=0.16$, $p=.054$). En el grupo de niños tratados con olanzapina, también se detecta un efecto significativo del tiempo sobre el peso ($F=75.81$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.30$, $p<.001$), 12 semanas ($d=0.65$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=0.91$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.36$, $p<.001$), entre la visita de 12 y la de 24 semanas ($d=0.29$, $p=.008$) y entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=0.63$, $p<.001$).

- Quetiapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina se detecta un efecto significativo del tiempo sobre las medidas de peso ($F=25.36$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.16$, $p<.001$), 12 semanas ($d=0.20$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=0.25$, $p<.001$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.09$, $p=.034$). En los adultos tratados con quetiapina, se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el peso durante el seguimiento ($F=3.31$, $p=.022$). Se detecta un incremento significativo desde la visita basal a la de 24 semanas ($d=0.10$, $p=.028$), sin cambios significativos entre el resto de visitas. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el peso ($F=35.40$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.33$, $p<.001$), 12 semanas ($d=0.45$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=0.59$, $p<.001$) y entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.28$, $p=.001$).

IMC

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el IMC ($F=187.91$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.22$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.36$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.50$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.14$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.15$, $p<.001$). En el grupo de adultos, se detecta un efecto principal del tiempo sobre el IMC en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=47.44$, $p<.001$), con cambios significativos desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.18$, $p<.001$; 12

semanas $d=0.26$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.36$, $p<.001$). Se detecta también una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento significativo entre la visita de 6 y la de 12 semanas ($d=0.07$, $p=.097$) y una diferencias significativa entre la visita de 12 y 24 semanas ($d=0.10$, $p=.041$). En el grupo de niños, se detecta también un efecto principal significativo del tiempo ($F=152.78$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.28$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.50$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.71$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.22$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.22$, $p<.001$).

- **Risperidona:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=93.54$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.21$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.37$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.55$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.16$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.19$, $p<.001$). En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detecta un efecto principal del tiempo ($F=14.23$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.16$, $p=.015$; 12 semanas: $d=0.28$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.41$, $p<.001$). En el grupo de niños, también se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de IMC durante el seguimiento ($F=80.67$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.23$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.42$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.62$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.19$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.21$, $p<.001$).
- **Olanzapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el IMC ($F=105.02$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.35$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.62$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.87$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.27$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.25$, $p<.001$). En el grupo de adultos tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los medidas de IMC ($F=49.43$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.35$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.52$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.71$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.16$, $p=.042$) y entre la visita de 12 y la de 24 semanas ($d=0.19$, $p=.045$). En el grupo de niños tratados con olanzapina, también se detecta un efecto significativo del tiempo sobre las medidas de IMC ($F=70.96$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.39$, $p<.001$), 12 semanas ($d=0.83$, $p<.001$) y 24 semanas

($d=1.22$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.44$, $p<.001$) y entre la visita de 12 y la de 24 semanas ($d=0.43$, $p=.002$).

- Quetiapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina se detecta un efecto significativo del tiempo sobre el IMC ($F=22.47$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.16$, $p<.001$), 12 semanas ($d=0.20$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=0.25$, $p<.001$). En los adultos tratados con quetiapina, se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el IMC durante el seguimiento ($F=3.05$, $p=.031$). Se detecta un incremento significativo desde la visita basal a la de 24 semanas ($d=0.11$, $p=.041$). En los niños y adolescentes tratados con quetiapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre las medidas de IMC ($F=29.03$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.38$, $p<.001$), 12 semanas ($d=0.51$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=0.64$, $p<.001$).

Perímetro abdominal

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el perímetro abdominal ($F=104.64$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.19$, $p<.001$; 12 semanas $d=0.32$, $p<.001$; ; 24 semanas: $d=0.48$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.12$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.16$, $p<.001$). En el grupo de adultos, se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de perímetro abdominal en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=28.85$, $p<.001$), con cambios significativos desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.16$, $p<.001$; 12 semanas $d=0.24$, $p<.001$; ; 24 semanas: $d=0.35$, $p<.001$). Se detecta también una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento significativo entre la visita de 12 a la de 24 semanas ($d=0.11$, $p=.068$). En el grupo de niños, también se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=86.94$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.26$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.47$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.73$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.21$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.25$, $p<.001$).
- Risperidona: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=69.52$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.22$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.38$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.58$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas

($d=0.16$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.19$, $p<.001$). En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detecta un efecto principal del tiempo ($F=11.40$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.17$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.26$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.46$, $p<.001$). En el grupo de niños, también se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de perímetro abdominal durante el seguimiento ($F=59.57$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.25$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.45$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.65$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.20$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.20$, $p=.004$).

- Olanzapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el perímetro abdominal ($F=40.56$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.25$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.52$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.80$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.26$, $p=.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.28$, $p=.005$). En el grupo de adultos tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre las medidas de perímetro abdominal ($F=26.88$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.27$, $p=.001$; 12 semanas: $d=0.49$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.72$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.22$, $p=.037$) y una tendencia no significativa en la misma dirección entre la visita de 12 y la de 24 semanas ($d=0.23$, $p=.099$). En el grupo de niños tratados con olanzapina, también se detecta un efecto significativo del tiempo sobre las medidas de perímetro abdominal ($F=18.51$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 12 semanas ($d=0.79$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=1.48$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.47$, $p=.011$) y entre la visita de 12 y la de 24 semanas ($d=0.61$, $p=.018$).
- Quetiapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina se detecta un efecto significativo del tiempo sobre las medidas de perímetro abdominal ($F=8.35$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.12$, $p=.015$), 12 semanas ($d=0.14$, $p=.004$) y 24 semanas ($d=0.21$, $p<.001$). En los adultos tratados con quetiapina, no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre las medidas de perímetro abdominal durante el seguimiento ($F=1.40$, $p=.245$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas de seguimiento. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina sí se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre las medidas de perímetro abdominal ($F=10.99$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.39$, $p=.024$), 12 semanas ($d=0.51$, $p=.005$) y 24 semanas ($d=0.91$, $p<.001$).

Puntuaciones z de perímetro abdominal

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre las puntuaciones *z* de perímetro abdominal ($F=66.64$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.19$, $p<.001$; 12 semanas $d=0.32$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.468$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.13$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.14$, $p=.002$). En el grupo de adultos, se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores *z* de perímetro abdominal en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=22.10$, $p<.001$), con cambios significativos desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.14$, $p<.001$; 12 semanas $d=0.19$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.32$, $p<.001$). Se detecta también un incremento significativo entre la visita de 12 a la de 24 semanas ($d=0.14$, $p=.015$). En el grupo de niños, se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=50.44$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.24$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.44$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.62$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.19$, $p<.001$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.17$, $p=.018$).
- Risperidona: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=40.86$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.21$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.38$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.50$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.17$, $p=.001$). En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detecta un efecto principal del tiempo ($F=9.33$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a la visita de 24 semanas ($d=0.42$, $p<.001$), con tendencias no significativas en las visitas de 6 ($d=0.16$, $p=.060$) y 12 semanas ($d=0.19$, $p=.067$). También se detecta una tendencia no significativa entre las visitas de 12 y 24 semanas ($d=0.25$, $p=.075$). En el grupo de niños, también se detecta un efecto principal del tiempo sobre las puntuaciones *z* de perímetro abdominal durante el seguimiento ($F=37.80$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.23$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.44$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.56$, $p<.001$), con un incremento significativo también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.20$, $p=.002$).
- Olanzapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre las puntuaciones *z* de perímetro abdominal ($F=26.87$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.23$, $p<.001$; 12 semanas: $d=0.47$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.75$, $p<.001$), con incrementos significativos

también entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.23$, $p=.016$) y de 12 a 24 semanas ($d=0.27$, $p=.021$). En el grupo de adultos tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre las puntuaciones z de perímetro abdominal ($F=21.81$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.27$, $p=.003$; 12 semanas: $d=0.45$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.72$, $p<.001$), con incrementos significativos también entre las visitas de 12 y la de 24 semanas ($d=0.27$, $p=.049$). En el grupo de niños tratados con olanzapina, también se detecta un efecto significativo del tiempo sobre los valores z de perímetro abdominal ($F=11.81$, $p<.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a las visitas de 12 semanas ($d=0.76$, $p=.067$) y 24 semanas ($d=1.45$, $p<.001$), con tendencias no significativas hacia la presencia de un incremento entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.46$, $p=.067$) y entre la visita de 12 y la de 24 semanas ($d=0.61$, $p=.078$).

- Quetiapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina se detecta un efecto significativo del tiempo sobre los valores z de perímetro abdominal ($F=5.59$, $p=.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a la visita de 24 semanas ($d=0.26$, $p<.001$), con tendencias no significativas desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.15$, $p=.057$) y 12 semanas ($d=0.16$, $p=.054$). En los adultos tratados con quetiapina, no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre las medidas de perímetro abdominal durante el seguimiento ($F=0.49$, $p=.688$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas de seguimiento. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina sí se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre las puntuaciones z de perímetro abdominal ($F=6.25$, $p=.001$). Se detecta un aumento significativo desde la visita basal a la visita de 24 semanas ($d=0.62$, $p=.001$), con tendencias no significativas hacia la presencia de un incremento entre la visita basal y las visitas de 6 semanas ($d=0.31$, $p=.070$) y 12 semanas ($d=0.36$, $p=.056$).

Glucosa

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=4.49$, $p=.004$). Los pacientes muestran un aumento significativo en los niveles de glucosa desde la visita basal a la de 6 semanas ($d=0.21$, $p=.010$). Se detecta una tendencia no significativa a presentar un incremento en los niveles de glucosa entre la visita basal y las visitas de 12 ($d=0.16$, $p=.057$) y 24 semanas ($d=0.16$, $p=.083$). No se detectan cambios significativos entre las visitas de 6 y 12 semanas, ni entre la visita de 12 y 24 semanas. En el grupo de adultos, los pacientes tratados con ASG en conjunto no presentan cambios significativos en la glucosa durante el seguimiento ($F=0.83$, $p=.477$). En el grupo de niños, se detecta una tendencia no significativa hacia la

presencia de un efecto principal del tiempo ($F=2.58$, $p=.054$), sin diferencias significativas entre visitas.

- **Risperidona:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=2.89$, $p=.036$). Se detecta una tendencia no significativa a presentar un incremento en los niveles de glucosa en la visita de 12 semanas ($d=0.24$, $p=.057$) respecto a la visita basal. En el grupo de adultos, los pacientes tratados con risperidona no presentan cambios significativos en la glucosa durante el seguimiento ($F=0.26$, $p=.857$). En el grupo de niños, se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=3.87$, $p=.010$). En la visita de 12 semanas se detecta un incremento significativo en los niveles de glucosa respecto a la visita basal ($d=0.33$, $p=.013$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas.
- **Olanzapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=5.85$, $p=.001$). Se detectan incrementos significativos en los niveles de glucosa desde la visita basal a las visitas de 6 semanas ($d=0.44$, $p=.002$) y 12 semanas ($d=0.39$, $p=.008$), sin diferencias significativas entre otras visitas. En el grupo de adultos tratados con olanzapina también se detecta un efecto principal del tiempo ($F=3.05$, $p=.033$). Se detectan diferencias significativas en los niveles de glucosa entre la visita basal y de la de 6 semanas ($d=0.42$, $p=.031$). En los niños tratados con olanzapina se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo ($F=2.68$, $p=.057$). Se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de valores incrementados de olanzapina en la visita de 3 meses respecto a la visita basal ($d=0.47$, $p=.086$).
- **Quetiapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=0.41$, $p=.748$). Tampoco se detecta un efecto principal del tiempo en los grupos de adultos y niños tratados con quetiapina cuando se analizan por separado ($F=0.61$, $p=.608$ y $F=0.81$, $p=.492$, respectivamente).

Insulina

- **Todos los ASG:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.72$, $p=.162$). No se detectan cambios significativos en los niveles de insulina entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos, los pacientes tratados con ASG en conjunto no presentan cambios significativos en la glucosa durante el seguimiento ($F=1.27$, $p=.284$). En el grupo de niños, se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo ($F=2.29$, $p=.078$), con una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento en los niveles de insulina en la visita de 24 semanas respecto a la visita basal ($d=0.29$, $p=.062$).

- **Risperidona:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.66$, $p=.175$), ni diferencias significativas en los niveles de insulina entre ninguna de las visitas de seguimiento. En el grupo de adultos, los pacientes tratados con risperidona no presentan cambios significativos en la insulina durante el seguimiento ($F=0.60$, $p=.616$). En el grupo de niños, se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=2.71$, $p=.046$). En la visita de 24 semanas se detecta un incremento significativo en los niveles de insulina respecto a la visita basal ($d=0.38$, $p=.042$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas.
- **Olanzapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.05$, $p=.371$) ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos tratados con olanzapina tampoco se detecta un efecto principal del tiempo ($F=1.57$, $p=.203$), ni diferencias significativas entre ninguna visita durante el seguimiento. En el grupo de niños tratados con olanzapina, se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo ($F=2.53$, $p=.077$). No se detectan cambios significativos entre visitas. Teniendo en cuenta que el número de niños y adolescentes tratados con olanzapina en la visita de 6 semanas es muy bajo, se repiten los modelos incluyendo solo las visitas basal y de 12 y 24 semanas. Se detecta un efecto principal del tiempo ($F=3.70$, $p=.040$), con una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento en los niveles de insulina en la visita de 12 semanas ($d=0.46$, $p=.092$) y 24 semanas ($d=0.59$, $p=.095$) respecto a la visita basal. Los tamaños del efecto son similares a los estimados en el modelo incluyendo todas las visitas.
- **Quetiapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=1.76$, $p=.157$). En los adultos tratados con quetiapina, se detecta un efecto principal del tiempo sobre los niveles de insulina ($F=2.92$, $p=.037$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de insulina desde la visita basal a la visita de 12 semanas ($d=0.38$, $p=.048$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina no se detecta un efecto principal del tiempo en los niveles de insulina ($F=1.38$, $p=.258$).

HOMA-IR

- **Todos los ASG:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre el HOMA-IR ($F=1.11$, $p=.346$) ni cambios significativos entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos, tampoco se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de HOMA-IR en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=0.67$, $p=.570$) ni diferencias

significativas entre ninguna de las visitas de seguimiento. En el grupo de niños, no se detecta efecto principal significativo del tiempo ($F=2.09$, $p=.101$). Se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de valores mayores de HOMA-IR en la visita de 24 semanas respecto de la visita basal ($d=0.29$, $p=.091$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas.

- **Risperidona:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=0.89$, $p=.449$), ni diferencias estadísticamente significativas en los valores de HOMA-IR entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos tratados con risperidona, tampoco se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=0.34$, $p=.796$), ni diferencias significativas en los valores de HOMA-IR entre visitas. En el grupo de niños, se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo sobre los valores de HOMA-IR durante el seguimiento ($F=2.40$, $p=.069$), con una tendencia no significativa hacia valores mayores de HOMA-IR en la visita de 24 semanas respecto a la basal ($d=0.37$, $p=.073$).
- **Olanzapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.74$, $p=.163$), ni diferencias significativas entre visitas. En el grupo de adultos tratados con olanzapina tampoco se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de HOMA-IR ($F=1.75$, $p=.162$), ni diferencias significativas entre visitas. En el grupo de niños tratados con olanzapina, se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=3.72$, $p=.022$). Se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de valores mayores de HOMA-IR en las visitas de 12 ($d=0.58$, $p=.078$) y 24 semanas ($d=0.75$, $p=.064$) respecto a la basal. Teniendo en cuenta el bajo número de niños y adolescentes tratados con olanzapina con valores de HOMA-IR en la visita de 6 semanas, se repiten los análisis incluyendo únicamente las visitas basal, de 12 y 24 semanas. Se detecta un efecto principal del tiempo ($F=5.55$, $p=.010$), con incrementos significativos en la visita de 12 ($d=0.58$, $p=.029$) y 24 semanas ($d=0.74$, $p=.029$) respecto a la basal y tamaños del efecto similares a los detectados en los análisis incluyendo todas las visitas.
- **Quetiapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=1.33$, $p=.268$), ni diferencias significativas en los valores de HOMA-IR entre ninguna de las visitas. En los adultos tratados con quetiapina, se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de HOMA-IR durante el seguimiento ($F=2.46$, $p=.066$). En la visita de 12 semanas se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de valores mayores que en la visita basal ($d=0.36$, $p=.092$). En los niños y adolescentes tratados con quetiapina no se detecta un efecto

principal significativo del tiempo sobre los valores de HOMA-IR ($F=2.07$, $p=.113$), ni diferencias significativas entre visitas.

Hemoglobina glicosilada

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre la HbA_{1c} ($F=1.69$, $p=.168$) ni cambios significativos entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos, tampoco se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de HbA_{1c} en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=1.19$, $p=.313$) ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas de seguimiento. En el grupo de niños, se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo ($F=2.40$, $p=.068$). Se detecta una tendencia no significativa hacia valores mayores de HbA_{1c} en la visita de 24 semanas respecto de la visita de 12 semanas ($d=0.26$, $p=.072$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas.
- Risperidona: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.41$, $p=.240$), ni diferencias estadísticamente significativas en los valores de HbA_{1c} entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos tratados con risperidona, tampoco se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=0.00$, $p>.999$), ni diferencias significativas en los valores de HbA_{1c} entre visitas. En el grupo de niños, se detecta una tendencia no significativa hacia un efecto principal del tiempo sobre los valores de HbA_{1c} durante el seguimiento ($F=1.65$, $p=.180$), sin diferencias significativas entre ninguna de las visitas.
- Olanzapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=3.26$, $p=.024$). En la visita de 12 semanas se detecta un descenso significativo en los valores de HbA_{1c} respecto a la basal ($d=-0.25$, $p=.050$), con un incremento significativo entre las visitas de 12 a 24 semanas ($d=0.30$, $p=.042$). En el grupo de adultos tratados con olanzapina tampoco se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de HbA_{1c} ($F=1.54$, $p=.210$), ni diferencias significativas entre visitas. En el grupo de niños tratados con olanzapina, se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo ($F=2.60$, $p=.069$). Se detecta una tendencia no significativa hacia valores menores de HbA_{1c} en la visita de 12 semanas ($d=-0.52$, $p=.096$) respecto a la basal. Teniendo en cuenta el bajo número de niños y adolescentes tratados con olanzapina con valores de HbA_{1c} en la visita de 6 semanas, se repiten los análisis incluyendo únicamente las visitas basal, de 12 y 24 semanas. Se detecta una tendencia no significativa hacia un efecto principal del tiempo ($F=2.92$, $p=.069$), con una tendencia no significativa hacia un descenso en los valores de HbA_{1c}

en la visita de 12 semanas respecto a la basal ($d=-0.51$, $p=.066$). Los tamaños del efecto son similares a los detectados en los análisis incluyendo todas las visitas.

- Quetiapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=0.94$, $p=.425$), ni diferencias significativas en los valores de HbA_{1c} entre ninguna de las visitas. En los adultos tratados con quetiapina, no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de HbA_{1c} durante el seguimiento ($F=1.04$, $p=.378$), ni cambios significativos entre ninguna de las visitas. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de HbA_{1c} ($F=0.41$, $p=.748$), ni diferencias significativas entre visitas.

Triglicéridos

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los niveles de triglicéridos ($F=5.54$, $p=.001$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de triglicéridos entre la visita basal y la de 24 semanas ($p=.001$), con una tendencia no significativa hacia un incremento también en la visita de 12 semanas ($p=.091$). En el grupo de adultos, se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de triglicéridos en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=2.68$, $p=.047$). Se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento significativo entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.20$, $p=.075$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas. En el grupo de niños, también se detecta efecto principal significativo del tiempo ($F=7.54$, $p<.001$), con incrementos significativos en los niveles de triglicéridos en las visitas de 6 semanas ($d=0.50$, $p<.001$) y 24 semanas respecto de la basal ($d=0.36$, $p=.003$) y una tendencia no significativa hacia la presencia de un descenso significativo entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=-0.34$, $p=.069$).
- Risperidona: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=4.21$, $p=.006$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de triglicéridos desde la visita basal a la visita de 24 semanas ($d=0.37$, $p=.003$). En el grupo de adultos tratados con risperidona, no se detecta un efecto principal del tiempo ($F=1.66$, $p=.182$), ni cambios significativos entre ninguna de las visitas. En el grupo de niños, se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=2.82$, $p=.040$). En la visita de 24 semanas se detecta un incremento significativo en los niveles de triglicéridos respecto a la visita basal ($d=0.34$, $p=.035$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas.
- Olanzapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.96$, $p=.122$) ni diferencias

significativas entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos tratados con olanzapina tampoco se detecta un efecto principal del tiempo ($F=0.36$, $p=.780$), ni diferencias significativas en los niveles de triglicéridos entre ninguna visita durante el seguimiento. En el grupo de niños tratados con olanzapina, se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=2.91$, $p=.041$). Se detecta un aumento significativo en los niveles de triglicéridos entre la visita basal y la visita de 24 semanas ($d=0.88$, $p=.028$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas.

- **Quetiapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=0.70$, $p=.555$). En los adultos tratados con quetiapina, se detecta una tendencia no significativa hacia un efecto principal del tiempo sobre los niveles de triglicéridos ($F=2.34$, $p=.077$). Se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento entre las visitas de 6 y 12 semanas ($d=0.26$, $p=.097$). En los niños y adolescentes tratados con quetiapina se detecta un efecto principal del tiempo en los niveles de triglicéridos ($F=6.77$, $p<.001$). Se detecta un incremento significativo entre la visita basal y la de 6 semanas ($d=1.12$, $p<.001$), con una reducción significativa desde la visita de 6 semanas a las visitas de 12 semanas ($d=-0.89$, $p=.012$) y 24 semanas ($d=-1.00$, $p=.006$).

Colesterol total

- **Todos los ASG:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los niveles de colesterol total ($F=22.94$, $p<.001$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de colesterol entre la visita basal y las de 6 ($d=0.34$, $p<.001$), 12 ($d=0.265$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=0.31$, $p<.001$). En el grupo de adultos, se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de colesterol en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=11.46$, $p<.001$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de colesterol total entre la visita basal y las de 6 ($d=0.27$, $p<.001$), 12 ($d=0.25$, $p=.001$) y 24 semanas ($d=0.36$, $p<.001$). En el grupo de niños, también se detecta efecto principal significativo del tiempo ($F=9.00$, $p<.001$), con incrementos significativos en los niveles de colesterol en las visitas de 6 semanas ($d=0.40$, $p=.001$), 12 semanas ($d=0.31$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=0.27$, $p=.010$) respecto de la basal.
- **Risperidona:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=4.97$, $p=.002$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de colesterol total desde la visita basal a la visita de 6 semanas ($d=0.28$, $p=.039$) y 12 semanas ($d=0.26$, $p=.010$), con una tendencia no significativa para la visita de 24 semanas ($d=0.24$, $p=.061$). En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=4.94$, $p=.003$), con incrementos significativos entre la visita basal y las

visitas de 12 ($d=0.56$, $p=.010$) y 24 semanas ($d=0.56$, $p=.021$) y una tendencia no significativa para la visita de 6 semanas ($d=0.37$, $p=.071$). En el grupo de niños, no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=1.22$, $p=.305$), ni diferencias significativas entre ninguna visita.

- **Olanzapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=13.21$, $p<.001$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de colesterol desde la visita basal a la visita de 6 ($d=0.49$, $p<.001$), 12 ($d=0.44$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=0.48$, $p<.001$). En el grupo de adultos tratados con olanzapina también se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=10.95$, $p<.001$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de colesterol total desde la visita basal a la visita de 6 ($d=0.52$, $p<.001$), 12 ($d=0.47$, $p=.001$) y 24 semanas ($d=0.56$, $p<.001$). En el grupo de niños tratados con olanzapina, se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo ($F=2.44$, $p=.075$), sin cambios significativos en los niveles de colesterol total entre visitas.
- **Quetiapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=4.56$, $p=.004$), con un incremento significativo en los niveles de colesterol total desde la visita basal a las visitas de 6 ($d=0.23$, $p=.011$) y 24 semanas ($d=0.23$, $p=.02$). En los adultos tratados con quetiapina, no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=0.69$, $p=.561$), sin diferencias significativas en los niveles de colesterol entre visitas. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina se detecta un efecto principal del tiempo en los niveles de colesterol total ($F=8.72$, $p<.001$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de colesterol total desde la visita basal a las visitas de 6 ($d=0.93$, $p<.001$), 12 ($d=0.63$, $p=.004$) y 24 semanas ($d=0.56$, $p=.030$) de seguimiento.

LDL colesterol

- **Todos los ASG:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los niveles de LDL colesterol ($F=15.13$, $p<.001$). Se detectan incrementos significativos desde la visita basal a las de 6 ($d=0.28$, $p<.001$), 12 ($d=0.22$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=0.28$, $p<.001$). En el grupo de adultos, también se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de LDL colesterol en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=8.26$, $p<.001$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de LDL colesterol entre la visita basal y la de 6 semanas ($d=0.24$, $p=.001$) y la de 24 semanas ($d=0.34$, $p<.001$), así como una tendencia no significativa desde la visita basal a la de 12 semanas ($d=0.19$, $p=.054$). En el grupo de niños, también se detecta efecto principal significativo del tiempo ($F=5.35$, $p=.001$), con incrementos significativos

entre la visita basal y las visitas de 12 ($d=0.28$, $p=.002$) y 24 semanas ($d=0.23$, $p=.047$).

- **Risperidona:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=3.86$, $p=.010$), con un incremento significativo entre la visita basal y la visita de 12 semanas ($d=0.25$, $p=.020$). En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=4.21$, $p=.009$). Se detectan incrementos significativos en los niveles de LDL colesterol desde la visita basal a las de 12 ($d=0.51$, $p=.027$) y 24 semanas ($d=0.53$, $p=.035$). En el grupo de niños, no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=1.10$, $p=.351$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas.
- **Olanzapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=9.76$, $p<.001$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de LDL colesterol desde la visita basal a las visitas de 6 ($d=0.45$, $p<.001$), 12 ($d=0.40$, $p=.001$) y 24 semanas ($d=0.50$, $p<.001$). En el grupo de adultos tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los niveles de LDL colesterol ($F=10.04$, $p<.001$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de LDL colesterol desde la visita basal a la visita de 6 ($d=0.58$, $p<.001$), 12 ($d=0.57$, $p=.001$) y 24 semanas ($d=0.69$, $p<.001$). En el grupo de niños tratados con olanzapina, no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=0.65$, $p=.588$) ni cambios significativos en los niveles de LDL colesterol entre visitas.
- **Quetiapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo ($F=2.20$, $p=.089$), sin cambios significativos entre visitas. En los adultos tratados con quetiapina, no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=1.71$, $p=.168$), ni cambios significativos en los niveles de LDL colesterol entre visitas. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los niveles de LDL colesterol ($F=5.25$, $p=.003$). Se detecta un incremento significativo desde la visita basal a la visita de 12 ($d=0.61$, $p=.004$) y 24 semanas ($d=0.54$, $p=.026$).

HDL colesterol

- **Todos los ASG:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo sobre los niveles de HDL colesterol ($F=2.22$, $p=.085$), sin cambios significativas entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos, se detecta un efecto

principal del tiempo sobre los valores de HDL colesterol en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=5.05$, $p=.002$). Se detecta un incremento significativo en los niveles de HDL colesterol entre la visita basal y la de 6 semanas ($d=0.21$, $p=.001$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas, con una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.17$, $p=.067$). En el grupo de niños, no se detecta efecto principal significativo del tiempo ($F=0.90$, $p=.444$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas.

- **Risperidona:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.87$, $p=.134$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=2.80$, $p=.046$), pero no se detectan diferencias significativas entre ninguna de las visitas. En el grupo de niños, no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=1.19$, $p=.314$), ni diferencias significativas entre ninguna visita.
- **Olanzapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=3.58$, $p=.016$). Se detecta un descenso significativo en los niveles de HDL colesterol desde la visita de 6 semanas a la de 24 semanas ($d=-0.39$, $p=.018$) y una tendencia no significativa hacia un descenso desde la visita de 12 a la de 24 semanas ($d=-0.33$, $p=.054$). En el grupo de adultos tratados con olanzapina se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo ($F=2.66$, $p=.054$). Se detecta un descenso significativo en los niveles de HDL colesterol desde la visita de 6 semanas a la de 24 semanas ($d=-0.39$, $p=.042$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas. En el grupo de niños tratados con olanzapina, no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.94$, $p=.137$) ni cambios significativos en los niveles de HDL colesterol entre visitas.
- **Quetiapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=0.74$, $p=.529$), ni cambios significativos en los niveles de HDL colesterol entre ninguna de las visitas. En los adultos tratados con quetiapina, tampoco se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=1.29$, $p=.281$), ni cambios significativos en los niveles de HDL colesterol entre visitas. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina tampoco se detecta un efecto principal del tiempo en los cambios en el HDL colesterol ($F=0.03$, $p=.994$), ni diferencias significativas entre visitas.

Leptina

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los niveles de leptina ($F=23.63$, $p<.001$), con incrementos significativos respecto a la visita basal en todas las visitas (6 semanas: $d=0.16$, $p=.018$; 12 semanas: $d=0.26$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.47$, $p<.001$). También se producen incrementos significativos desde la visita de 6 ($d=0.34$, $p<.001$) y 12 semanas ($d=0.23$, $p=.003$) a la de 24 semanas, sin diferencias significativas entre la visita de 6 y 12 semanas ($d=0.10$, $p=.690$). En el grupo de adultos, también se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de leptina en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=21.43$, $p<.001$) con diferencias significativas en todas las visitas respecto a la visita basal (6 semanas: $d=0.19$, $p=.002$; 12 semanas: $d=0.27$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.49$, $p<.001$) e incrementos significativos entre las visitas de 6 ($d=0.29$, $p<.001$) y 12 semanas ($d=0.23$, $p=.006$) y la de 24 semanas. En el grupo de niños, se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=7.03$, $p<.001$). Se detectan mayores niveles de leptina en la visita de 24 semanas respecto a la basal ($d=0.46$, $p<.001$) y respecto a la de 6 semanas ($d=0.45$, $p=.032$) y una tendencia no significativa a la presencia de mayores niveles en la visita de 12 semanas respecto a la basal ($d=0.24$, $p=.076$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas.
- Risperidona: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=4.68$, $p=.003$). Se detectan diferencias significativas en los niveles de leptina en la visita de 24 semanas respecto a la visita basal ($d=0.32$, $p=.002$) y respecto a la visita de 6 semanas ($d=0.33$, $p=.037$). En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=4.07$, $p=.010$). Se detecta un incremento significativo desde la visita basal a la de 24 semanas ($d=0.37$, $p=.005$) y una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento de la visita de 6 semanas a 24 semanas ($d=0.29$, $p=.054$). En el grupo de niños, no se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de leptina durante el seguimiento ($F=2.09$, $p=.104$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas.
- Olanzapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=20.12$, $p<.001$). Se detecta un incremento significativo desde la visita basal a todas las visitas de seguimiento (6 semanas: $d=0.35$, $p=.008$; 12 semanas: $d=0.61$, $p<.001$; 24 semanas: $d=0.83$, $p<.001$). También se detecta un incremento significativo entre las visitas de 6 y 24 semanas ($d=0.51$, $p=.001$). En el grupo de adultos tratados con olanzapina también se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de leptina ($F=15.82$, $p<.001$), con incrementos significativos desde la visita basal en todas las visitas (6 semanas: $d=0.35$, $p=.007$; 12 semanas: $d=0.52$, $p<.001$; 24 semanas:

$d=0.82$, $p<.001$). Además, se detecta un incremento significativo desde la visita de 6 semanas a la de 24 semanas ($d=0.46$, $p=.001$). En el grupo de niños tratados con olanzapina, se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo ($F=5.60$, $p=.008$). Se detectan incrementos significativos desde la visita basal a la visita de 12 ($d=0.97$, $p=.020$) y 24 semanas ($d=0.95$, $p=.043$) respecto a la basal. Teniendo en cuenta el bajo número de niños y adolescentes tratados con olanzapina con valores de leptina en la visita de 6 semanas, se repiten los análisis incluyendo únicamente las visitas basal, de 12 y 24 semanas. Se detecta un efecto principal del tiempo ($F=7.27$, $p=.006$), con incrementos significativos en las visitas de 12 ($d=0.97$, $p=.014$) y 24 semanas ($d=0.95$, $p=.027$) respecto a la basal. Los tamaños del efecto son similares a los detectados en los análisis incluyendo todas las visitas.

- Quetiapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=6.56$, $p<.001$), con incrementos significativos en los valores de leptina en la visita de 12 ($d=0.25$, $p=.015$) y 24 semanas ($d=0.37$, $p<.001$) respecto a la basal y una tendencia no significativa para la visita de 6 semanas respecto a la basal ($d=0.21$, $p=.050$). En los adultos tratados con quetiapina, también se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de leptina durante el seguimiento ($F=2.90$, $p=.038$), con incrementos significativos en la visita de 24 semanas respecto a la visita basal ($d=0.28$, $p=.033$). En los niños y adolescentes tratados con quetiapina también se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de leptina ($F=4.86$, $p=.007$), con incrementos significativos en la visita de 24 semanas ($d=0.75$, $p=.008$) respecto a la basal y una tendencia significativa para la visita de 12 semanas ($d=0.53$, $p=.064$) respecto a la basal.

Adiponectina

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los niveles de adiponectina ($F=7.83$, $p<.001$), con descensos significativos respecto a la visita basal en la visita de 24 semanas ($d=-0.17$, $p=.008$). También se detecta un descenso significativo desde la visita de 6 a las de 12 ($d=-0.18$, $p=.016$) y 24 semanas ($d=-0.30$, $p<.001$). En el grupo de adultos, también se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de adiponectina en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=9.16$, $p<.001$), con un aumento significativo desde la visita basal a la de 6 semanas ($d=0.14$, $p=.038$) y descensos significativos desde la visita de 6 semanas a las de 12 ($d=-0.25$, $p<.001$) y 24 semanas ($d=-0.29$, $p<.001$). En el grupo de niños, no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.66$, $p=.174$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas.

- **Risperidona:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=4.45$, $p=.005$). Se detecta un descenso significativo en los niveles de adiponectina desde la visita basal a la de 24 semanas ($d=-0.27$, $p=.037$). También se produce un descenso significativo desde la visita de 6 a la de 24 semanas ($d=-0.44$, $p=.003$). En el grupo de adultos tratados con risperidona, se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo ($F=2.43$, $p=.072$). Se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un descenso en los niveles de adiponectina entre la visita de 6 y 24 semanas ($d=-0.37$, $p=.098$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas. En el grupo de niños, se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de adiponectina durante el seguimiento ($F=2.71$, $p=.049$). Se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un descenso desde la visita basal a la de 24 semanas ($d=-0.33$, $p=.065$), sin diferencias significativas entre el resto de visitas.
- **Olanzapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=5.89$, $p=.001$). Se detectan descensos significativos desde la visita basal a la de 12 ($d=-0.36$, $p=.006$) y 24 semanas ($d=-0.35$, $p=.013$). También se detectan descensos significativos desde la visita de 6 semanas a la de 12 semanas ($d=-0.33$, $p=.039$) y una tendencia no significativa entre la visita de 6 semanas y la de 24 semanas ($d=-0.32$, $p=.069$). En el grupo de adultos tratados con olanzapina también se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de adiponectina ($F=5.78$, $p=.001$), con descensos significativos desde la visita basal a las visitas de 12 semanas ($d=-0.34$, $p=.009$) y 24 semanas ($d=-0.36$, $p=.009$) y una tendencia no significativa hacia un descenso desde la visita de 6 semanas a las de 12 ($d=-0.28$, $p=.056$) y 24 semanas ($d=-0.30$, $p=.059$). En el grupo de niños tratados con olanzapina, el bajo número de pacientes con datos disponibles de adiponectina no permite realizar análisis específicos.
- **Quetiapina:** Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=1.56$, $p=.200$), sin diferencias significativas en los niveles de adiponectina entre ninguna de las visitas. En los adultos tratados con quetiapina, se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de adiponectina durante el seguimiento ($F=3.88$, $p=.011$), con un incremento significativa desde la visita basal a la de 6 semanas y sin cambios significativos entre el resto de visitas ($d=0.23$, $p=.006$). En los niños y adolescentes tratados con quetiapina no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de leptina ($F=0.37$, $p=.778$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas.

Tensión arterial sistólica

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre la tensión arterial sistólica (TAS) ($F=0.61$, $p=.607$), sin diferencias significativas entre visitas. En el grupo de adultos, tampoco se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de TAS en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=0.89$, $p=.447$), ni cambios significativos entre ninguna de las visitas de seguimiento. En el grupo de niños, no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=0.37$, $p=.772$), ni diferencias significativas en TAS entre ninguna de las visitas.
- Risperidona: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=0.16$, $p=.997$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos tratados con risperidona, tampoco se detecta un efecto principal del tiempo ($F=0.12$, $p=.951$), ni diferencias significativas en la TAS entre ninguna de las visitas. En el grupo de niños, no se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de TAS durante el seguimiento ($F=0.20$, $p=.897$), ni cambios significativos entre ninguna de las visitas.
- Olanzapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los niveles de TAS ($F=0.16$, $p=.926$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos tratados con olanzapina tampoco se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de TAS ($F=0.29$, $p=.829$), ni cambios significativos entre ninguna de las visitas. En el grupo de niños tratados con olanzapina, tampoco se detecta un efecto significativo del tiempo sobre los niveles de TAS ($F=0.09$, $p=.967$) ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas.
- Quetiapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=0.61$, $p=.607$), ni diferencias significativas en la TAS entre ninguna de las visitas. En los adultos tratados con quetiapina, no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de TAS durante el seguimiento ($F=0.42$, $p=.743$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas de seguimiento. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina tampoco se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de leptina ($F=1.89$, $p=.138$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas.

Tensión arterial diastólica

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal del tiempo sobre la tensión arterial diastólica (TAD) ($F=2.48$, $p=.060$). Se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un incremento desde la visita de 12 semanas a la de 24 semanas ($d=0.19$, $p=.056$), sin diferencias significativas entre visitas. En el grupo de adultos, no se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de TAD en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=0.13$, $p=.944$), ni cambios significativos entre ninguna de las visitas de seguimiento. En el grupo de niños, se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=4.07$, $p=.007$). Se detecta un incremento significativo desde la visita basal a la de 24 semanas ($d=0.28$, $p=.037$), así como un incremento significativo desde la visita de 12 a 24 semanas ($d=0.36$, $p=.008$).
- Risperidona: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.43$, $p=.232$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos tratados con risperidona, tampoco se detecta un efecto principal del tiempo ($F=0.04$, $p=.990$), ni diferencias significativas en la TAD entre ninguna de las visitas. En el grupo de niños, no se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de TAD durante el seguimiento ($F=1.39$, $p=.246$), ni cambios significativos entre ninguna de las visitas.
- Olanzapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina se detecta una tendencia no significativa hacia la presencia de un efecto principal significativo del tiempo sobre los niveles de TAD ($F=2.49$, $p=.062$). Se detecta una tendencia no significativa hacia una reducción de la TAD en la visita de 12 semanas respecto a la basal ($p=.091$), sin diferencias significativas entre el resto de las visitas. En el grupo de adultos tratados con olanzapina no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de TAD ($F=1.14$, $p=.336$), ni cambios significativos entre ninguna de las visitas. En el grupo de niños tratados con olanzapina, se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los niveles de TAD ($F=3.81$, $p=.015$). Se detecta una reducción significativa en la TAD desde la visita de 6 semanas a la de 12 semanas ($d=-0.79$, $p=.021$), con un incremento significativo desde la visita de 12 a 24 semanas ($d=0.85$, $p=.046$).
- Quetiapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.25$, $p=.291$), ni diferencias significativas en la TAD entre ninguna de las visitas. En los adultos tratados con quetiapina, no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de TAD durante el seguimiento ($F=0.32$, $p=.811$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas de seguimiento. En los niños y adolescentes tratados se detecta

un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de leptina ($F=3.55$, $p=.018$). Se detecta un incremento significativo en la TAD desde la visita basal a la de 24 semanas ($d=0.65$, $p=.029$), sin diferencias significativas entre el resto de las visitas.

Frecuencia cardíaca

- Todos los ASG: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con ASG en conjunto se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre la frecuencia cardíaca (FC) ($F=3.03$, $p=.029$). Se detecta un descenso significativo desde la visita basal a la de 12 semanas ($d=-0.20$, $p=.034$). En el grupo de adultos, no se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de FC en los pacientes tratados con ASG en conjunto ($F=1.28$, $p=.280$), ni cambios significativos entre ninguna de las visitas de seguimiento. En el grupo de niños, no se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=1.85$, $p=.139$), ni diferencias significativas en FC entre ninguna de las visitas.
- Risperidona: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con risperidona se detecta un efecto principal significativo del tiempo ($F=2.87$, $p=.037$). Se detecta una reducción significativa en la visita de 12 semanas respecto a la basal ($d=-0.32$, $p=.038$), sin cambios significativos entre el resto de visitas. En el grupo de adultos tratados con risperidona, no se detecta un efecto principal del tiempo ($F=1.53$, $p=.212$), ni diferencias significativas en la FC entre ninguna de las visitas. En el grupo de niños, no se detecta un efecto principal del tiempo sobre los valores de FC durante el seguimiento ($F=2.00$, $p=.116$), ni cambios significativos entre ninguna de las visitas.
- Olanzapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con olanzapina no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los niveles de FC ($F=0.45$, $p=.721$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas. En el grupo de adultos tratados con olanzapina tampoco se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de FC ($F=0.33$, $p=.803$), ni cambios significativos entre ninguna de las visitas. En el grupo de niños tratados con olanzapina, tampoco se detecta un efecto significativo del tiempo sobre los niveles de FC ($F=0.40$, $p=.758$) ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas.
- Quetiapina: Cuando se analizan todos los pacientes tratados con quetiapina no se detecta un efecto significativo del tiempo ($F=0.05$, $p=.983$), ni diferencias significativas en la FC entre ninguna de las visitas. En los adultos tratados con quetiapina, no se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de FC durante el seguimiento ($F=0.03$, $p=.994$), ni diferencias significativas entre

ninguna de las visitas de seguimiento. En los niños y adolescentes tratados con quetiapina tampoco se detecta un efecto principal significativo del tiempo sobre los valores de FC ($F=0.30$, $p=.824$), ni diferencias significativas entre ninguna de las visitas.

III. Tablas suplementarias

Tabla Suplementaria 1: Uso de tóxicos y medicación concomitante durante el seguimiento en los pacientes adultos y pediátricos tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina

	RISPERIDONA			OLANZAPINA			QUETIAPINA		
	Niños y adolescentes (N=140)	Adultos (N=35)		Niños y adolescentes (N=37)	Adultos (N=42)		Niños y adolescentes N=44	Adultos N=49	
Uso de tabaco (mes pasado)									
Basal	57 (40.7%)	21 (60.0%)	$\chi^2=4.22$, p=.040	9 (33.3%)	25 (59.5%)	$\chi^2=4.51$, p=.034	14 (37.8%)	21 (42.9%)	$\chi^2=0.22$, p=.639
6 semanas	49 (37.1%)	22 (62.9%)	$\chi^2=7.49$, p=.006	9 (37.5%)	25 (61%)	$\chi^2=3.34$, p=.067	10 (28.6%)	22 (45.8%)	$\chi^2=2.55$, p=.111
12 semanas	35 (35.0%)	17 (70.8%)	$\chi^2=10.21$, p=.001	7 (41.2%)	20 (58.8%)	$\chi^2=1.42$, p=.234	9 (37.5%)	19 (44.2%)	$\chi^2=0.28$, p=.595
24 semanas	22 (33.3%)	15 (75.0%)	$\chi^2=10.87$, p=.002*	6 (60%)	16 (57.1%)	$\chi^2=0.02$, p>.999*	8 (38.1%)	18 (47.4%)	$\chi^2=0.47$, p=.492
Uso de alcohol (mes pasado)									
Basal	43 (30.7%)	12 (34.3%)	$\chi^2=0.17$, p=.684	10 (27.8%)	17 (41.5%)	$\chi^2=1.58$, p=.209	10 (22.7%)	9 (18.4%)	$\chi^2=0.27$, p=.603
6 semanas	23 (17.4%)	4 (11.4%)	$\chi^2=0.73$, p=.392	3 (9.1%)	8 (19.5%)	$\chi^2=1.57$, p=.326*	4 (9.8%)	4 (8.3%)	$\chi^2=0.06$, p>.999*
12 semanas	20 (20.0%)	3 (12.5%)	$\chi^2=0.72$, p=.562*	3 (14.3%)	8 (24.2%)	$\chi^2=0.78$, p=.497*	1 (3.6%)	6 (14.0%)	$\chi^2=2.06$, p=.232*
24 semanas	12 (18.2%)	3 (15.0%)	$\chi^2=0.11$, p>.999*	3 (18.8%)	7 (25.0%)	$\chi^2=0.23$, p=.724*	7 (28.0%)	7 (18.4%)	$\chi^2=0.80$, p=.537*
Uso de cannabis (mes pasado)									
Basal	49 (35.5%)	14 (40%)	$\chi^2=0.24$, p=.622	10 (27.0%)	12 (29.3%)	$\chi^2=0.05$, p=.826	19 (43.2%)	2 (4.1%)	$\chi^2=20.27$, p<.001
6 semanas	23 (17.6%)	4 (11.4%)	$\chi^2=0.76$, p=.383	3 (9.1%)	2 (4.9%)	$\chi^2=0.52$, p=.471*	4 (9.8%)	0 (0%)	$\chi^2=4.9$, p=.041*
12 semanas	14 (13.9%)	2 (8.3%)	$\chi^2=0.53$, p=.467*	3 (14.3%)	3 (9.1%)	$\chi^2=0.35$, p=.556*	2 (7.1%)	0 (0%)	$\chi^2=3.16$, p=.077*
24 semanas	10 (15.2%)	1 (5.0%)	$\chi^2=1.42$, p=.234*	3 (18.8%)	2 (7.1%)	$\chi^2=1.36$, p=.243*	5 (20.0%)	0 (0%)	$\chi^2=8.26$, p=.016*
Uso de cocaína (mes pasado)									
Basal	8 (5.7%)	2 (5.7%)	$\chi^2=0.00$, p>.999*	4 (10.8%)	2 (4.9%)	$\chi^2=0.96$, p=.326*	1 (2.3%)	1 (2.0%)	$\chi^2=0.01$, p>.999*
6 semanas	0 (0%)	0 (0%)	-	1 (3.0%)	0 (0%)	$\chi^2=1.26$, p=.265*	0 (0%)	0 (0%)	-
12 semanas	1 (1.0%)	2 (8.3%)	$\chi^2=4.46$, p=.033*	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
24 semanas	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
Uso de anfetaminas (mes pasado)									
Basal	3 (2.1%)	2 (5.7%)	$\chi^2=1.29$, p=.262*	2 (5.4%)	3 (7.3%)	$\chi^2=0.12$, p>.999*	1 (2.3%)	0 (0%)	$\chi^2=1.13$, p=.288*
6 semanas	0 (0%)	0 (0%)	-	1 (3.0%)	1 (2.4%)	$\chi^2=0.02$, p>.999*	0 (0%)	0 (0%)	-
12 semanas	0 (0%)	2 (8.3%)	$\chi^2=8.55$, p=.036*	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
24 semanas	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-

RISPERIDONA				OLANZAPINA				QUETIAPINA			
	Niños y adolescentes (N=140)	Adultos (N=35)		Niños y adolescentes (N=37)	Adultos (N=42)			Niños y adolescentes N=44	Adultos N=49		
Uso de opiáceos (mes pasado)											
Basal	0 (0%)	1 (2.9%)	$\chi^2=4.02$, p=.200*	0 (0%)	1 (2.4%)	$\chi^2=0.91$, p>.999*		1 (2.3%)	0 (0%)	$\chi^2=1.13$, p=.473*	
6 semanas	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-		0 (0%)	0 (0%)	-	
12 semanas	0 (0%)	1 (4.2%)	$\chi^2=4.24$, p=.192*	0 (0%)	0 (0%)	-		0 (0%)	1 (2.3%)	$\chi^2=0.66$, p>.999*	
24 semanas	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-		0 (0%)	0 (0%)	-	
Uso de otros tóxicos (mes pasado)											
Basal	4 (2.9%)	1 (2.9%)	$\chi^2=0.00$, p>.999*	1 (2.7%)	3 (7.3%)	$\chi^2=0.85$, p=.617*		2 (4.5%)	0 (0%)	$\chi^2=2.28$, p=.221*	
6 semanas	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-		2 (5.0%)	0 (0%)	$\chi^2=2.46$, p=.204*	
12 semanas	1 (1.0%)	1 (4.2%)	$\chi^2=1.24$, p=.348*	0 (0%)	0 (0%)	-		1 (3.6%)	0 (0%)	$\chi^2=1.56$, p=.394*	
24 semanas	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-		0 (0%)	0 (0%)	-	
Tratamiento psicotrópico concomitante											
Basal	56 (40.0%)	25 (71.4%)	$\chi^2=11.12$, p=.001	22 (59.5%)	26 (61.9%)	$\chi^2=0.05$, p=.824		20 (45.5%)	40 (81.6%)	$\chi^2=13.25$, p<.001	
6 semanas	78 (59.5%)	22 (62.9%)	$\chi^2=0.13$, p=.722	25 (73.5%)	24 (58.5%)	$\chi^2=1.85$, p=.174		28 (66.7%)	40 (83.3%)	$\chi^2=3.37$, p=.066	
12 semanas	62 (60.8%)	13 (54.2%)	$\chi^2=0.35$, p=.552	17 (65.4%)	18 (52.9%)	$\chi^2=0.94$, p=.333		18 (62.1%)	36 (83.7%)	$\chi^2=4.33$, p<.037	
24 semanas	41 (58.6%)	13 (61.9%)	$\chi^2=0.07$, p=.785	10 (62.5%)	15 (53.6%)	$\chi^2=0.33$, p=.565		14 (56%)	32 (84.2%)	$\chi^2=6.09$, p=.014	
Litio											
Basal	7 (5%)	1 (2.9%)	$\chi^2=0.29$, p>.999*	2 (5.4%)	1 (2.4%)	$\chi^2=0.49$, p=.597*		2 (4.5%)	0 (0%)	$\chi^2=2.28$, p=.221*	
6 semanas	15 (11.5%)	2 (5.7%)	$\chi^2=0.99$, p=.530*	5 (14.7%)	2 (4.9%)	$\chi^2=2.12$, p=.234*		5 (11.9%)	0 (0%)	$\chi^2=6.05$, p=.019*	
12 semanas	12 (11.8%)	2 (8.3%)	$\chi^2=0.23$, p>.999*	1 (3.8%)	1 (2.9%)	$\chi^2=0.04$, p>.999*		2 (6.9%)	0 (0%)	$\chi^2=3.05$, p=.159*	
24 semanas	10 (14.3%)	1 (4.8%)	$\chi^2=1.38$, p=.446*	2 (12.5%)	1 (3.6%)	$\chi^2=1.28$, p=.543*		1 (4.0%)	0 (0%)	$\chi^2=1.50$, p=.403*	
Anticonvulsivos											
Basal	9 (6.4%)	1 (2.9%)	$\chi^2=0.61$, p=.689*	1 (2.7%)	1 (2.4%)	$\chi^2=0.01$, p>.999*		3 (6.8%)	16 (32.7%)	$\chi^2=9.52$, p=.002	
6 semanas	13 (9.9%)	1 (2.9%)	$\chi^2=1.79$, p=.305*	8 (23.5%)	3 (7.3%)	$\chi^2=3.90$, p=.058*		7 (16.7%)	16 (33.3%)	$\chi^2=3.27$, p=.071	
12 semanas	15 (14.7%)	2 (8.3%)	$\chi^2=0.68$, p=.524*	6 (23.1%)	3 (8.8%)	$\chi^2=2.35$, p=.157*		3 (10.3%)	14 (32.6%)	$\chi^2=4.74$, p=.029	
24 semanas	7 (10.0%)	2 (9.5%)	$\chi^2=0.00$, p>.999*	5 (31.3%)	1 (3.6%)	$\chi^2=6.62$, p=.018*		3 (12.0%)	10 (27.0%)	$\chi^2=2.03$, p=.154	
Antidepresivos											
Basal	10 (7.1%)	2 (5.7%)	$\chi^2=0.09$, p>.999*	10 (27%)	8 (19%)	$\chi^2=0.71$, p=.399		9 (20.5%)	33 (67.3%)	$\chi^2=20.58$, p<.001	
6 semanas	21 (16%)	4 (11.4%)	$\chi^2=0.46$, p=.499	9 (26.5%)	10 (24.4%)	$\chi^2=0.04$, p=.837		13 (31.0%)	36 (75%)	$\chi^2=17.52$, p<.001	
12 semanas	12 (11.8%)	4 (16.7%)	$\chi^2=0.42$, p=.505*	8 (30.8%)	10 (29.4%)	$\chi^2=0.01$, p=.909		10 (34.5%)	32 (74.4%)	$\chi^2=11.36$, p=.001	
24 semanas	10 (14.3%)	5 (23.8%)	$\chi^2=1.06$, p=.324*	3 (18.8%)	9 (32.1%)	$\chi^2=0.92$, p=.487*		8 (32.0%)	29 (76.3%)	$\chi^2=12.22$, p<.001	
Anticolinérgicos											
Basal	4 (2.9%)	1 (2.9%)	$\chi^2=0.00$, p>.999*	3 (8.1%)	0 (0%)	$\chi^2=3.54$, p=.098*		1 (2.3%)	0 (0%)	$\chi^2=1.13$, p=.473*	
6 semanas	27 (20.6%)	5 (14.3%)	$\chi^2=0.71$, p=.399	3 (8.8%)	0 (0%)	$\chi^2=3.77$, p=.089*		1 (2.4%)	0 (0%)	$\chi^2=1.16$, p=.282*	
12 semanas	23 (22.5%)	1 (4.2%)	$\chi^2=4.26$, p=.044*	3 (11.5%)	0 (0%)	$\chi^2=4.13$, p=.076*		0 (0%)	0 (0%)	-	
24 semanas	18 (25.7%)	4 (19.0%)	$\chi^2=0.39$, p=.531	3 (18.8%)	0 (0%)	$\chi^2=5.63$, p=.042*		0 (0%)	0 (0%)	-	

	RISPERIDONA			OLANZAPINA			QUETIAPINA		
	Niños y adolescentes (N=140)	Adultos (N=35)		Niños y adolescentes (N=37)	Adultos (N=42)		Niños y adolescentes N=44	Adultos N=49	
Benzodiacepinas									
Basal	32 (22.9%)	24 (68.6%)	$\chi^2=26.89$, p<.001	14 (37.8%)	22 (52.4%)	$\chi^2=1.68$, p=.195	12 (27.3%)	22 (44.9%)	$\chi^2=3.11$, p=.078
6 semanas	30 (22.9%)	19 (54.3%)	$\chi^2=13.08$, p<.001	14 (41.2%)	17 (41.5%)	$\chi^2=0.00$, p=.980	10 (23.8%)	15 (31.3%)	$\chi^2=0.62$, p=.432
12 semanas	13 (12.7%)	10 (41.7%)	$\chi^2=10.89$, p=.002*	8 (30.8%)	11 (32.4%)	$\chi^2=0.02$, p=.896	8 (27.6%)	14 (32.6%)	$\chi^2=0.20$, p=.653
24 semanas	6 (8.6%)	8 (38.1%)	$\chi^2=10.82$, p=.003*	3 (18.8%)	10 (35.7%)	$\chi^2=1.41$, p=.314*	3 (12.0%)	9 (24.3%)	$\chi^2=1.45$, p=.330*
Estimulantes									
Basal	9 (6.4%)	0 (0%)	$\chi^2=2.37$, p=.207*	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
6 semanas	10 (7.6%)	0 (0%)	$\chi^2=2.84$, p=.122*	1 (2.9%)	0 (0%)	$\chi^2=1.22$, p=.453*	0 (0%)	0 (0%)	-
12 semanas	9 (8.8%)	0 (0%)	$\chi^2=2.28$, p=.205*	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
24 semanas	8 (11.4%)	0 (0%)	$\chi^2=2.63$, p=.190*	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-

*Test exacto de Fisher

Tabla Suplementaria 2: Características demográficas y clínicas de los pacientes que finalizan y no finalizan el seguimiento de 24 semanas

	Pacientes pediátricos que finalizan (N=116)	Pacientes pediátricos que no finalizan (N=110)	Pacientes pediátricos que finalizan vs no finalizan	Pacientes adultos que finalizan (N=91)	Pacientes adultos que no finalizan (N=44)	Pacientes adultos que finalizan vs no finalizan
Edad, años	14.5 (3.0)	14.9 (2.2)	$t=-1.17$, $p=.241$	40.6 (13.4)	34.4 (12.7)	$t=2.47$, $p=.011$
Sexo, mujer	39 (33.6%)	42 (38.2%)	$\chi^2=0.51$, $p=.475$	35 (38.5%)	26 (59.1%)	$\chi^2=5.10$, $p=.024$
Raza, caucásico	103 (88.8%)	93 (83.6%)	$\chi^2=1.27$, $p=.260$	82 (90.1%)	40 (90.9%)	$\chi^2=0.02$, $p=.883$
Naïve en basal	67 (57.8%)	62 (56.4%)	$\chi^2=0.05$, $p=.832$	39 (42.9%)	10 (22.7%)	$\chi^2=5.20$, $p=.023$
Exposición a antipsicóticos en la visita basal (todos los pacientes)	2.0 (3.0)	2.1 (3.2)	$t=-0.248$, $p=.804$	2.5 (2.7)	3.5 (3.0)	$t=-1.97$, $p=.051$
Exposición a antipsicóticos en la visita basal (pacientes cuasi- naïve)	4.8 (2.8)	4.9 (3.1)	$t=-0.13$, $p=.895$	4.4 (2.2)	4.5 (2.6)	$t=-0.35$, $p=.727$
Psicosis	66 (56.9%)	55 (50.0%)	$\chi^2=1.08$, $p=.299$	50 (56.2%)	30 (68.2%)	$\chi^2=1.77$, $p=.183$
Diagnóstico principal						
Trastornos del espectro de la esquizofrenia	14 (12.1%)	6 (5.5%)	$\chi^2=3.4$, $p=.333$	13 (14.3%)	9 (20.5%)	$\chi^2=2.69$, $p=.607^*$
Trastorno bipolar	25 (21.6%)	22 (20%)		7 (7.7%)	4 (9.1%)	
Otras psicosis	34 (29.3%)	37 (33.6%)		30 (33%)	17 (38.6%)	
Otros diagnósticos	43 (37.1%)	45 (40.9%)		32 (42.9%)	14 (31.8%)	
Comorbilidad psiquiátrica	29 (25%)	28 (25.5%)	$\chi^2=0.01$, $p=.311$	21 (23.6%)	14 (31.8%)	$\chi^2=1.02$, $p=.311$
Antipsicótico						
Risperidona	70 (60.3%)	70 (63.6%)	$\chi^2=6.2$, $p=.098^*$	21 (23.1%)	14 (31.8%)	$\chi^2=5.34$, $p=.149$
Olanzapina	16 (13.8%)	21 (19.1%)		28 (30.8%)	14 (31.8%)	
Quetiapina	25 (21.6%)	19 (17.3%)		38 (41.8%)	11 (25%)	
Otros ASG	5 (4.3%)	0 (0%)		4 (4.4%)	5 (11.4%)	
Dosis acumulada de AP						
Basal	374.1 (698.5)	409.0 (760.9)	$t=-0.36$, $p=.720$	520.0 (721.3)	1048.1 (1590.1)	$t=-2.10$, $p=.041$
6 semanas	7653.1 (7006.9)	7293.3 (4622.8)	$t=0.44$, $p=.659$	8244.4 (7696.9)	11314.1 (9758.7)	$t=-1.97$, $p=.051$
12 semanas	20571.4 (17599.3)	22025.0 (15278.0)	$t=-0.57$, $p=.570$	15615.2 (13812.3)	21581.5 (18645.6)	$t=-1.82$, $p=.072$

	Pacientes pediátricos que finalizan (N=116)	Pacientes pediátricos que no finalizan (N=110)	Pacientes pediátricos que finalizan vs no finalizan	Pacientes adultos que finalizan (N=91)	Pacientes adultos que no finalizan (N=44)	Pacientes adultos que finalizan vs no finalizan
Uso de tóxicos						
Tabaco	34 (32.1%)	49 (47.6%)	$\chi^2=524, p=.022$	47 (51.6%)	27 (61.4%)	$\chi^2=1.13, p=.288$
Alcohol	32 (27.8%)	35 (31.8%)	$\chi^2=0.43, p=.513$	24 (26.4%)	17 (39.5%)	$\chi^2=2.38, p=.123$
Cualquier droga ilegal						
Cannabis	39 (33.9%)	42 (38.5%)	$\chi^2=0.52, p=.472$	17 (18.7%)	14 (33.3%)	$\chi^2=3.45, p=.063$
Cocaína	5 (4.3%)	8 (7.3%)	$\chi^2=0.91, p=.339$	3 (3.3%)	3 (7.1%)	$\chi^2=0.99, p=.380^*$
Opiáceos	1 (0.9%)	0 (0%)	$\chi^2=0.95, p>.999^*$	0 (0%)	2 (4.8%)	$\chi^2=4.39, p=.098^*$
Otros	4 (3.4%)	4 (3.6%)	$\chi^2=0.01, p>.999^*$	0 (0%)	4 (9.5%)	$\chi^2=8.84, p=.009^*$
Tratamiento psicotrópico concomitante	85 (73.3%)	83 (75.5%)	$\chi^2=0.14, p=.708$	67 (73.6%)	38 (86.4%)	$\chi^2=2.78, p=.095$
Litio	7 (6%)	4 (3.6%)	$\chi^2=0.70, p=.402$	0 (0%)	3 (6.8%)	$\chi^2=6.35, p=.033^*$
Anticonvulsivos	8 (7.0%)	5 (4.5%)	$\chi^2=0.63, p=.429$	11 (15.3%)	8 (20.5%)	$\chi^2=0.49, p=.485$
Antidepresivos	13 (11.2%)	17 (15.5%)	$\chi^2=0.89, p=.347$	32 (35.2%)	13 (29.5%)	$\chi^2=0.42, p=.516$
Anticolinérgicos	4 (3.4%)	4 (3.6%)	$\chi^2=0.01, p>.999^*$	1 (1.1%)	0 (0%)	$\chi^2=0.49, p>.999^*$
Benzodiacepinas	34 (29.3%)	24 (21.8%)	$\chi^2=1.66, p=.197$	45 (49.5%)	27 (61.4%)	$\chi^2=1.69, p=.193$
Estimulantes	7 (6.0%)	2 (1.8%)	$\chi^2=2.63, p=.105^*$	0 (0%)	0 (0%)	-
Tratamiento somático concomitante	1 (2.4%)	0 (0%)	$\chi^2=0.701, p>.999^*$	15 (16.5%)	6 (13.6%)	$\chi^2=0.18, p>.669$
Puntuación z IMC basal	-0.07 (1.10)	-0.17 (0.98)	$t=0.73, p=.465$	-0.02 (1.24)	-0.34 (1.27)	$t=1.37, p=.172$
Cambio a las 6 semanas en puntuación z IMC	0.34 (0.35)	0.29 (0.35)	$t=1.03, p=.305$	0.23 (0.31)	0.23 (0.28)	$t=-0.11, p=.913$
Cambio a las 12 semanas en puntuación z IMC	0.54 (0.53)	0.51 (0.48)	$t=-0.39, p=.697$	0.29 (0.39)	0.31 (0.43)	$t=-0.23, p=.823$

Abreviaturas: AP: antipsicótico, ASG: antipsicótico de segunda generación, ESE: estatus socio-económico, IMC: índice de masa corporal. Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación típica), las variables cualitativas se expresan como N (%).

Tabla Suplementaria 3: Diferencias entre pacientes naïve y cuasi-naïve en el grupo de pacientes pediátricos y adultos

	Niños y adolescentes			Adultos		
	Naïve N=129	Cuasi-naïve N=97		Naïve N=49	Cuasi-naïve N=86	
Edad, años	14.80 (2.60)	14.63 (2.72)	t=0.48, p=.170	45.53 (13.61)	34.66 (11.71)	t=4.89, p<.001
Sexo, mujer	51 (39.50%)	30 (30.9%)	$\chi^2=1.78$, p=.182	25 (51%)	36 (41.9%)	$\chi^2=1.06$, p=.304
Raza, caucásico	111 (86%)	84 (86.6%)	$\chi^2=0.01$, p=.905	44 (89.8%)	78 (90.7%)	$\chi^2=0.03$, p>.999*
Psicosis	58 (45.0%)	63 (64.9%)	$\chi^2=8.89$, p=.003	15 (31.90%)	65 (75.60%)	$\chi^2=24.2$, p<.001
Diagnóstico principal						
Trastornos del espectro de la esquizofrenia	8 (6.2%)	13 (13.4%)	$\chi^2=9.01$, p=.028	3 (6.4%)	19 (22.1%)	$\chi^2=24.56$, p<.001
Trastorno bipolar	26 (20.2%)	21 (21.6%)		2 (4.3%)	9 (10.5%)	
Otras psicosis	35 (27.1%)	35 (36.1%)		10 (21.3%)	37 (43%)	
Otros diagnósticos	60 (46.5%)	28 (28.9%)		32 (68.1%)	21 (24.4%)	
Comorbilidad psiquiátrica	36 (27.9%)	21 (21.6%)	$\chi^2=1.15$, p=.284	13 (27.7%)	22 (25.6%)	$\chi^2=0.07$, p=.795
Antipsicótico						
Risperidona	90 (69.8%)	50 (51.5%)	$\chi^2=10.67$, p=.014	3 (6.1%)	32 (37.2%)	$\chi^2=32.46$, p<.001
Olanzapina	13 (10.1%)	24 (24.7%)		13 (26.5%)	29 (33.7%)	
Quetiapina	23 (17.8%)	21 (21.6%)		32 (65.3%)	17 (19.8%)	
Otro ASG	3 (2.3%)	2 (2.1%)		1 (2.0%)	8 (9.3%)	
Uso de tóxicos						
Tabaco	53 (41.7%)	30 (36.6%)	$\chi^2=0.55$, p=.458	19 (38.8%)	55 (64.0%)	$\chi^2=7.99$, p=.005
Alcohol	45 (34.9%)	22 (22.9%)	$\chi^2=0.38$, p=.52	10 (20.4%)	31 (36.5%)	$\chi^2=0.38$, p=.52
Cannabis	52 (40.6%)	29 (30.2%)	$\chi^2=2.58$, p=.108	2 (4.2%)	29 (34.1%)	$\chi^2=15.39$, p<.001
Cocaína	7 (5.4%)	6 (6.2%)	$\chi^2=0.06$, p=.808	0 (0.0%)	6 (7.1%)	$\chi^2=3.55$, p=.087*
Anfetaminas	4 (3.1%)	2 (2.1%)	$\chi^2=0.23$, p=.702*	0 (0.0%)	5 (5.9%)	$\chi^2=2.93$, p=.159*
Opiáceos	1 (0.8%)	0 (0.0%)	$\chi^2=0.76$, p>.999*	0 (0.0%)	2 (2.4%)	$\chi^2=1.15$, p=.535
Otros	5 (3.9%)	3 (3.1%)	$\chi^2=0.10$, p>.999*	0 (0.0%)	4 (4.8%)	$\chi^2=2.36$, p=.296*
Tratamiento psicotrópico concomitante						
Litio	5 (3.9%)	6 (6.2%)	$\chi^2=1.75$, p=.553*	0 (0.0%)	3 (3.5%)	$\chi^2=0.64$, p=.536*
Anticonvulsivantes	5 (3.9%)	8 (8.2%)	$\chi^2=4.34$, p=.037	11 (22.4%)	8 (9.4%)	$\chi^2=1.95$, p=.162
Antidepresivos	10 (7.8%)	20 (20.6%)	$\chi^2=7.96$, p=.005	27 (55.1%)	18 (20.9%)	$\chi^2=16.4$, p<.001
Anticolinérgicos	1 (0.8%)	7 (7.2%)	$\chi^2=6.73$, p=.022*	0 (0.0%)	1 (1.2%)	$\chi^2=0.57$, p>.999*
Benzodiacepinas	18 (14.0%)	40 (41.2%)	$\chi^2=21.6$, p<.001	19 (38.8%)	53 (61.6%)	$\chi^2=6.65$, p=.010
Estimulantes	6 (4.7%)	3 (3.1%)	$\chi^2=0.35$, p=.736*	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Tratamiento somático concomitante	2 (1.6%)	3 (3.1%)	$\chi^2=0.61$, p=.654*	14 (28.6%)	6 (7.0%)	$\chi^2=11.53$, p<.001
Abandonos	62 (48.1%)	48 (49.5%)	$\chi^2=0.05$, p=.832	10 (20.4%)	34 (39.5%)	$\chi^2=5.20$, p=.023

*Test exacto de Fisher. AP: antipsicótico, ASG: antipsicótico de segunda generación.

Tabla Suplementaria 4: Diferencias entre pacientes pediátricos y adultos en variables antropométricas, metabólicas, cardiovasculares y de riesgo metabólico en la visita basal

	Niños y adolescentes N=226	Adultos N=135	Análisis no ajustado	Análisis ajustados ¹
IMC z-score	-0.12 (1.05)	-0.13 (1.25)	t=0.57, p=.952	-
IMC	20.80 (3.72)	24.78 (5.07)	t=-7.92, p<.001	F=70.71, p<.001
Peso	55.92 (15.22)	69.67 (15.05)	t=-8.33, p<.001	F=77.75, p<.001
Perímetro abdominal	74.87 (11.48)	89.24 (13.29)	t=-9.90, p<.001	F=110.19, p<.001
Puntuación z de perímetro abdominal	0.66 (1.62)	0.16 (1.23)	t=3.01, p=.033	F=8.49, p=.004
Glucosa	82.14 (10.58)	88.47 (14.80)	t=-4.27, p<.001	F=24.80, p<.001
Insulina	10.07 (6.69)	10.45 (15.20)	t=-0.31, p=.759	-
HOMA-IR	2.08 (1.46)	2.60 (5.78)	t=-0.99, p=.324	-
HbA _{1c}	4.73 (0.49)	5.28 (1.84)	t=-3.98, p<.001	F=12.63, p<.001
Triglicéridos	72.29 (39.31)	123.49 (97.45)	t=-5.76, p<.001	F=50.69, p<.001
Colesterol total	149.07 (29.36)	182.86 (47.58)	t=-7.36, p<.001	F=72.35, p<.001
LDL colesterol	85.42 (27.99)	113.55 (39.41)	t=-6.97, p<.001	F=54.21, p<.001
HDL colesterol	51.10 (12.78)	47.36 (13.26)	t=2.53, p=.012	F=9.24, p=.003
Leptina	9.78 (13.15)	12.03 (11.65)	t=-1.48, p=.142	-
Adiponectina	11.22 (4.60)	10.40 (4.84)	t=1.33, p=.183	-
Tensión arterial sistólica	115.55 (15.16)	121.86 (5.19)	t=-3.75, p<.001	F=18.21, p<.001
Tensión arterial diastólica	64.60 (9.95)	74.23 (11.11)	t=-8.14, p<.001	F=68.97, p<.001
Frecuencia cardíaca	78.45 (15.76)	77.84 (13.50)	t=0.38, p=.718	-
Sobrepeso	31 (14.0%)	53 (39.3%)	$\chi^2=29.85$, p<.001	Wald=27.00, p<.001
Obesidad	10 (4.5%)	17 (12.6%)	$\chi^2=7.86$, p=.005	Wald=6.11, p=.013
Obesidad abdominal	45 (28.8%)	46 (34.1%)	$\chi^2=0.92$, p=.337	-
Hiperglucemia	2 (0.9%)	11 (8.5%)	$\chi^2=13.52$, p<.001	Wald=10.50, p=.001
Diabetes	1 (0.4%)	4 (3.1%)	$\chi^2=4.16$, p=.061	Wald=3.35, p=.067
Resistencia a la insulina	20 (10.6%)	22 (17.7%)	$\chi^2=3.24$, p=.072	Wald=6.28, p=.012
Hipertrigliceridemia	23 (10.4%)	31 (23.5%)	$\chi^2=10.91$, p=.001	Wald=11.58, p=.001
Hipercolesterolemia	52 (23.6%)	49 (36.8%)	$\chi^2=7.08$, p=.008	Wald=6.30, p=.012
HDL bajo	35 (16.9%)	53 (42.1%)	$\chi^2=25.49$, p<.001	Wald=20.00, p<.001
Dislipemia	95 (45.0%)	90 (70.3%)	$\chi^2=20.55$, p<.001	Wald=12.72, p<.001
Hipertensión	28 (13.5%)	48 (35.6%)	$\chi^2=22.94$, p<.001	Wald=21.37, p<.001
¹ Síndrome metabólico	8 (3.7%)	28 (21.1%)	$\chi^2=26.95$, p<.001	Wald=18.89, p<.001

Los análisis ajustados se realizan para diferencias entre ambos grupos de edad con $p<.100$. Ajustados por sexo, diagnóstico de psicosis, naïve, uso de tóxicos y medicación psicotrópica concomitante. En el caso de las variables continuas se llevan a cabo ANCOVAs, para las variables categóricas se emplean regresiones logísticas.

Tabla Suplementaria 5: Cambios longitudinales en parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares en pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación y controles

	Adultos				Niños y adolescentes			
	Pacientes N=135	Controles N=124	Efecto del tiempo pacientes ¹	<i>P</i> vs <i>C</i> ²	Pacientes N=226	Controles N=18	Efecto del tiempo pacientes ¹	<i>P</i> vs <i>C</i> ²
IMC z-scores								
Basal	-0.13 (1.25)	0.00 (1.00)			-0.12 (1.05)	0.08 (1.13)		
Basal-6 semanas	0.23 (0.30)	0.02 (0.12)	<i>d</i> =0.19, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.75, <i>p</i> <.001	0.32 (0.35)	0.02 (0.14)	<i>d</i> =0.28, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.61, <i>p</i> =.014
Basal-12 semanas	0.29 (0.40)	-0.01 (0.16)	<i>d</i> =0.25, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.03, <i>p</i> <.001	0.53 (0.52)	0.08 (0.22)	<i>d</i> =0.50, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.97, <i>p</i> <.001
Basal-24 semanas	0.48 (0.56)	0.05 (0.21)	<i>d</i> =0.43, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.52, <i>p</i> <.001	0.74 (0.71)	0.10 (0.32)	<i>d</i> =0.70, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.43, <i>p</i> <.001
Peso								
Basal	69.67 (15.05)	70.44 (14.29)			55.92 (15.22)	57.19 (16.75)		
Basal-6 semanas	2.51 (3.44)	0.00 (1.29)	<i>d</i> =0.17, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.79, <i>p</i> <.001	3.44 (3.09)	0.40 (1.30)	<i>d</i> =0.21, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.72, <i>p</i> =.003
Basal-12 semanas	3.50 (4.54)	0.06 (1.88)	<i>d</i> =0.25, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.04, <i>p</i> <.001	6.02 (4.53)	1.22 (1.41)	<i>d</i> =0.39, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.17, <i>p</i> <.001
Basal-24 semanas	4.69 (6.43)	-0.04 (2.38)	<i>d</i> =0.34, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.48, <i>p</i> <.001	8.33 (6.21)	2.11 (2.79)	<i>d</i> =0.55, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.63, <i>p</i> <.001
IMC								
Basal	24.78 (5.07)	24.95 (4.24)			20.80 (3.72)	21.47 (4.30)		
Basal-6 semanas	0.86 (1.20)	-0.01 (0.45)	<i>d</i> =0.18, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.78, <i>p</i> =.005	1.11 (1.11)	0.10 (0.48)	<i>d</i> =0.28, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.57, <i>p</i> <.001
Basal-12 semanas	1.22 (1.59)	0.01 (0.65)	<i>d</i> =0.26, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.04, <i>p</i> <.001	1.90 (1.67)	0.34 (0.65)	<i>d</i> =0.50, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.91, <i>p</i> <.001
Basal-24 semanas	1.63 (2.26)	-0.02 (0.82)	<i>d</i> =0.36, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.45, <i>p</i> <.001	2.67 (2.33)	0.53 (1.03)	<i>d</i> =0.71, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.34, <i>p</i> <.001
Perímetro abdominal (cm)								
Basal	89.24 (13.29)	86.59 (12.07)			74.87 (11.48)	76.11 (14.17)		
Basal-6 semanas	2.00 (3.94)	0.65 (3.18)	<i>d</i> =0.16, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.39, <i>p</i> =.003	2.68 (3.82)	0.56 (4.25)	<i>d</i> =0.26, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.41, <i>p</i> =.105
Basal-12 semanas	2.89 (5.28)	0.85 (3.71)	<i>d</i> =0.24, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.54, <i>p</i> <.001	4.96 (4.96)	0.59 (3.69)	<i>d</i> =0.47, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.89, <i>p</i> =.001
Basal-24 semanas	4.00 (6.57)	1.25 (4.78)	<i>d</i> =0.35, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.76, <i>p</i> <.001	7.18 (6.54)	2.50 (5.37)	<i>d</i> =0.73, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.06, <i>p</i> <.001
Perímetro abdominal z-scores								
Basal	0.16 (1.23)	0.00 (1.00)			0.66 (1.62)	0.77 (1.89)		
Basal-6 semanas	0.16 (0.37)	0.04 (0.29)	<i>d</i> =0.14, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.35, <i>p</i> =.007	0.35 (0.58)	0.01 (0.70)	<i>d</i> =0.24, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.40, <i>p</i> =.109
Basal-12 semanas	0.21 (0.49)	-0.01 (0.36)	<i>d</i> =0.19, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.60, <i>p</i> <.001	0.64 (0.80)	0.02 (0.50)	<i>d</i> =0.44, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.82, <i>p</i> =.002
Basal-24 semanas	0.34 (0.61)	0.05 (0.45)	<i>d</i> =0.32, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.81, <i>p</i> <.001	0.88 (1.04)	0.20 (0.81)	<i>d</i> =0.62, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.92, <i>p</i> =.002
Glucosa (mg/dl)								
Basal	88.47 (14.80)	85.54 (11.72)			82.14 (10.58)	81.50 (9.06)		
Basal-6 semanas	1.67 (12.68)	1.22 (8.93)	<i>d</i> =0.11, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.17, <i>p</i> =.217	3.92 (11.01)	-0.61 (9.47)	<i>d</i> =0.24, <i>p</i> =.281	<i>d</i> =0.30, <i>p</i> =.303
Basal-12 semanas	1.70 (11.90)	0.89 (8.41)	<i>d</i> =0.11, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.21, <i>p</i> =.149	1.71 (12.93)	0.44 (9.29)	<i>d</i> =0.19, <i>p</i> =.191	<i>d</i> =0.20, <i>p</i> =.444
Basal-24 semanas	1.17 (15.01)	1.49 (9.68)	<i>d</i> =0.10, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.09, <i>p</i> =.547	2.00 (11.84)	3.87 (6.23)	<i>d</i> =0.18, <i>p</i> =.347	<i>d</i> =-0.00, <i>p</i> =.973

	Adultos				Niños y adolescentes			
	Pacientes N=135	Controles N=124	Efecto del tiempo pacientes ¹	<i>P</i> vs <i>C</i> ²	Pacientes N=226	Controles N=18	Efecto del tiempo pacientes ¹	<i>P</i> vs <i>C</i> ²
Triglicéridos (mg/dl)								
Basal	123.49 (97.45)	91.26 (48.93)			72.29 (39.31)	59.28 (21.70)		
Basal-6 semanas	-4.09 (65.74)	2.69 (36.61)	<i>d</i> =-0.04, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.04, <i>p</i> =.776	23.77 (62.88)	2.00 (20.40)	<i>d</i> =0.50, <i>p</i> =.001	<i>d</i> =0.64, <i>p</i> =.017
Basal-12 semanas	6.12 (78.53)	2.54 (42.14)	<i>d</i> =0.10, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.31, <i>p</i> =.024	7.58 (47.64)	7.44 (24.63)	<i>d</i> =0.16, <i>p</i> =.500	<i>d</i> =0.18, <i>p</i> =.493
Basal-24 semanas	13.20 (77.98)	-0.57 (37.53)	<i>d</i> =0.16, <i>p</i> =.310	<i>d</i> =0.48, <i>p</i> =.001	14.53 (63.97)	2.13 (12.24)	<i>d</i> =0.36, <i>p</i> =.003	<i>d</i> =0.47, <i>p</i> =.087
Colesterol (mg/dl)								
Basal	182.86 (47.58)	184.93 (34.08)			149.07 (29.36)	148.39 (33.48)		
Basal-6 semanas	12.02 (33.48)	-2.69 (21.25)	<i>d</i> =0.27, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.40, <i>p</i> =.003	14.56 (33.86)	-0.89 (13.54)	<i>d</i> =0.40, <i>p</i> =.001	<i>d</i> =0.47, <i>p</i> =.092
Basal-12 semanas	9.38 (33.82)	1.64 (25.01)	<i>d</i> =0.25, <i>p</i> =.001	<i>d</i> =0.26, <i>p</i> =.069	7.77 (26.49)	2.63 (12.98)	<i>d</i> =0.31, <i>p</i> =.001	<i>d</i> =0.27, <i>p</i> =.292
Basal-24 semanas	14.51 (27.39)	-0.76 (23.23)	<i>d</i> =0.36, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.51, <i>p</i> =.001	9.08 (29.63)	3.93 (18.18)	<i>d</i> =0.27, <i>p</i> =.010	<i>d</i> =0.21, <i>p</i> =.442
LDL colesterol (mg/dl)								
Basal	113.55 (39.41)	112.02 (31.54)			85.42 (27.99)	78.83 (25.20)		
Basal-6 semanas	8.46 (25.65)	-2.54 (17.14)	<i>d</i> =0.24, <i>p</i> =.001	<i>d</i> =0.50, <i>p</i> <.001	4.05 (28.17)	0.50 (11.71)	<i>d</i> =0.21, <i>p</i> =.289	<i>d</i> =0.40, <i>p</i> =.154
Basal-12 semanas	5.00 (28.56)	-0.27 (20.04)	<i>d</i> =0.19, <i>p</i> =.054	<i>d</i> =0.32, <i>p</i> =.031	6.77 (20.13)	3.87 (10.86)	<i>d</i> =0.28, <i>p</i> =.002	<i>d</i> =0.31, <i>p</i> =.246
Basal-24 semanas	10.77 (25.43)	-1.22 (17.89)	<i>d</i> =0.34, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.64, <i>p</i> <.001	6.81 (25.54)	3.20 (13.98)	<i>d</i> =0.23, <i>p</i> =.047	<i>d</i> =0.32, <i>p</i> =.257
HDL colesterol (mg/dl)								
Basal	47.36 (13.26)	55.10 (13.81)			51.10 (12.78)	57.72 (11.95)		
Basal-6 semanas	2.69 (8.29)	-1.15 (6.93)	<i>d</i> =0.21, <i>p</i> =.001	<i>d</i> =0.22, <i>p</i> =.111	-0.82 (9.86)	-1.83 (5.24)	<i>d</i> =0.03, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.09, <i>p</i> =.748
Basal-12 semanas	1.45 (8.27)	0.47 (7.62)	<i>d</i> =0.10, <i>p</i> =.660	<i>d</i> =-0.14, <i>p</i> =.352	1.24 (14.29)	-2.44 (7.07)	<i>d</i> =0.14, <i>p</i> =.628	<i>d</i> =0.18, <i>p</i> =.486
Basal-24 semanas	0.71 (8.01)	0.44 (7.84)	<i>d</i> =0.05, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =-0.21, <i>p</i> =.170	0.95 (18.85)	0.47 (6.03)	<i>d</i> =0.06, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =-0.09, <i>p</i> =.736
Insulina (UI/l)								
Basal	10.45 (15.20)	7.48 (7.57)			10.07 (6.69)	4.23 (3.62)		
Basal-6 semanas	0.58 (13.11)	0.77 (11.64)	<i>d</i> =0.04, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.12, <i>p</i> =.366	2.09 (6.16)	1.12 (4.87)	<i>d</i> =0.04, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.29, <i>p</i> =.321
Basal-12 semanas	2.72 (22.89)	0.08 (10.08)	<i>d</i> =0.20, <i>p</i> =.435	<i>d</i> =0.38, <i>p</i> =.007	0.79 (6.84)	3.22 (10.63)	<i>d</i> =0.11, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.12, <i>p</i> =.659
Basal-24 semanas	1.18 (7.62)	-0.53 (7.61)	<i>d</i> =0.01, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.15, <i>p</i> =.317	2.81 (18.12)	3.09 (5.32)	<i>d</i> =0.29, <i>p</i> =.062	<i>d</i> =0.37, <i>p</i> =.216
HOMA-IR								
Basal	2.60 (5.78)	1.66 (1.78)			2.08 (1.46)	0.89 (0.89)		
Basal-6 semanas	0.01 (5.14)	0.27 (3.34)	<i>d</i> =0.01, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.12, <i>p</i> =.381	0.54 (1.38)	0.19 (1.11)	<i>d</i> =0.03, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.26, <i>p</i> =.354
Basal-12 semanas	0.55 (6.83)	0.03 (2.36)	<i>d</i> =0.13, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.38, <i>p</i> =.008	0.22 (1.64)	0.68 (2.40)	<i>d</i> =0.12, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.09, <i>p</i> =.729
Basal-24 semanas	0.40 (2.28)	-0.08 (1.92)	<i>d</i> =-0.01, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.16, <i>p</i> =.282	0.69 (4.66)	0.69 (1.07)	<i>d</i> =0.29, <i>p</i> =.091	<i>d</i> =0.30, <i>p</i> =.293
HbA1c								
Basal	5.28 (1.84)	5.21 (0.38)			4.73 (0.49)	5.21 (0.40)		
Basal-6 semanas	-0.19 (1.71)	0.06 (0.46)	<i>d</i> =-0.16, <i>p</i> =.659	<i>d</i> =-0.35, <i>p</i> =.026	-0.07 (0.26)	0.09 (0.21)	<i>d</i> =-0.06, <i>p</i> =.659	<i>d</i> =-0.81, <i>p</i> =.014
Basal-12 semanas	0.00 (0.28)	0.06 (0.21)	<i>d</i> =-0.10, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =-0.33, <i>p</i> =.049	-0.05 (0.32)	0.21 (0.23)	<i>d</i> =-0.07, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.90, <i>p</i> =.002
Basal-24 semanas	0.10 (0.36)	0.13 (0.28)	<i>d</i> =0.01, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =-0.25, <i>p</i> =.153	0.09 (0.57)	0.22 (0.29)	<i>d</i> =0.18, <i>p</i> =.285	<i>d</i> =-0.74, <i>p</i> =.020

	Adultos				Niños y adolescentes			
	Pacientes N=135	Controles N=124	Efecto del tiempo pacientes ¹	<i>P</i> vs <i>C</i> ²	Pacientes N=226	Controles N=18	Efecto del tiempo pacientes ¹	<i>P</i> vs <i>C</i> ²
Leptina								
Basal	12.03 (11.65)	14.44 (12.01)			9.78 (13.15)	9.29 (9.67)		
Basal-6 semanas	2.18 (5.86)	-0.33 (4.98)	<i>d</i> =0.19, <i>p</i> =.002	<i>d</i> =0.37, <i>p</i> =.015	1.26 (5.39)	0.25 (2.06)	<i>d</i> =0.06, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.09, <i>p</i> >.797
Basal-12 semanas	3.04 (5.51)	-0.87 (5.80)	<i>d</i> =0.27, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.66, <i>p</i> <.001	2.97 (12.68)	0.44 (2.04)	<i>d</i> =0.24, <i>p</i> =.076	<i>d</i> =0.20, <i>p</i> =.520
Basal-24 semanas	5.46 (8.84)	-1.42 (6.32)	<i>d</i> =0.49, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =1.21, <i>p</i> <.001	6.62 (18.25)	1.69 (6.38)	<i>d</i> =0.46, <i>p</i> <.001	<i>d</i> =0.36, <i>p</i> =.300
Adiponectina								
Basal	10.40 (4.84)	11.86 (5.07)			11.22 (4.6)	10.80 (3.73)		
Basal-6 semanas	0.72 (3.26)	0.12 (1.66)	<i>d</i> =0.14, <i>p</i> =.038	<i>d</i> =0.13, <i>p</i> =.456	0.25 (2.69)	0.35 (1.64)	<i>d</i> =-0.03, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.10, <i>p</i> =.762
Basal-12 semanas	-0.38 (3.19)	0.61 (2.15)	<i>d</i> =-0.10, <i>p</i> =.456	<i>d</i> =-0.48, <i>p</i> =.002	-0.00 (4.65)	0.13 (2.10)	<i>d</i> =-0.02, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.02, <i>p</i> =.953
Basal-24 semanas	-0.66 (2.83)	0.18 (2.16)	<i>d</i> =-0.14, <i>p</i> =.144	<i>d</i> =-0.35, <i>p</i> =.025	-1.39 (3.95)	-0.62 (2.78)	<i>d</i> =-0.23, <i>p</i> =.217	<i>d</i> =-0.10, <i>p</i> =.779
TAD (mm Hg)								
Basal	74.23 (11.11)	72.35 (11.81)			64.60 (9.95)	67.44 (11.00)		
Basal-6 semanas	-0.60 (11.32)	-1.32 (8.38)	<i>d</i> =-0.05, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.11, <i>p</i> =.390	0.96 (10.77)	0.33 (7.85)	<i>d</i> =0.11, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =-0.16, <i>p</i> =.507
Basal-12 semanas	-1.20 (10.99)	-1.32 (9.33)	<i>d</i> =-0.04, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.07, <i>p</i> =.621	-1.14 (11.30)	1.53 (8.06)	<i>d</i> =-0.07, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =-0.35, <i>p</i> =.176
Basal-24 semanas	-1.00 (11.96)	-1.96 (10.53)	<i>d</i> =-0.04, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.17, <i>p</i> =.238	2.61 (11.48)	1.67 (5.33)	<i>d</i> =0.28, <i>p</i> =.037	<i>d</i> =0.02, <i>p</i> =.931
TAS (mm Hg)								
Basal	121.86 (15.19)	118.87 (15.42)			115.55 (15.16)	123.22 (20.83)		
Basal-6 semanas	-1.02 (14.91)	0.69 (10.11)	<i>d</i> =-0.07, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =-0.11, <i>p</i> =.383	0.54 (12.96)	-1.61 (9.36)	<i>d</i> =0.04, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =-0.20, <i>p</i> =.421
Basal-12 semanas	-3.13 (17.17)	-1.14 (12.39)	<i>d</i> =-0.17, <i>p</i> =.630	<i>d</i> =-0.09, <i>p</i> =.491	-0.62 (16.01)	-0.65 (9.20)	<i>d</i> =-0.01, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =-0.20, <i>p</i> =.432
Basal-24 semanas	-1.26 (18.85)	-2.63 (12.25)	<i>d</i> =-0.09, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.14, <i>p</i> =.346	0.96 (16.80)	0.40 (10.03)	<i>d</i> =0.08, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =-0.19, <i>p</i> =.505
Frecuencia cardíaca (lpm)								
Basal	77.84 (13.50)	71.93 (11.38)			78.45 (15.76)	71.44 (14.32)		
Basal-6 semanas	-0.58 (13.66)	-0.43 (11.25)	<i>d</i> =-0.05, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.26, <i>p</i> =.051	-2.43 (20.99)	-3.67 (7.38)	<i>d</i> =-0.08, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.58, <i>p</i> =.052
Basal-12 semanas	-1.02 (14.18)	-1.26 (10.91)	<i>d</i> =-0.14, <i>p</i> =.965	<i>d</i> =0.27, <i>p</i> =.050	-3.64 (18.98)	-3.65 (8.15)	<i>d</i> =-0.25, <i>p</i> =.127	<i>d</i> =0.25, <i>p</i> =.354
Basal-24 semanas	-1.90 (15.95)	-1.77 (11.31)	<i>d</i> =-0.18, <i>p</i> =.469	<i>d</i> =0.23, <i>p</i> =.121	-0.16 (17.89)	-0.07 (9.45)	<i>d</i> =-0.14, <i>p</i> >.999	<i>d</i> =0.17, <i>p</i> =.570

¹Modelos lineales mixtos con las variables antropométricas, metabólicas y cardiovasculares como variable dependiente, tiempo como variable fija y sujeto como variable aleatoria. Se ha aplicado una corrección por comparaciones múltiples de Bonferroni a los análisis post-hoc que comparan las diferencias entre visitas.

²Las diferencias en los cambios longitudinales entre pacientes y controles se basan en modelos lineales mixtos con el incremento en las variables antropométricas, metabólicas y cardiovasculares como variable dependiente, tiempo y sexo como variables fijas, sujeto como variable aleatoria y valor basal del parámetro basal ajustado, edad y covariables asociadas de forma significativa con la variable dependiente en los análisis bivariantes como covariables sin interés.

P: pacientes, *C*: controles, TAD: tensión arterial diastólica, TAS: tensión arterial sistólica.

Tabla Suplementaria 6: Cambios longitudinales en parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares en pacientes pediátricos y adultos tratados con olanzapina, quetiapina y risperidona

	Risperidona				Olanzapina				Quetiapina			
	Adultos N=35	Efecto del tiempo	Ped N=140	Efecto del tiempo	Adultos N=42	Efecto del tiempo	Ped N=37	Efecto del tiempo	Adultos N=49	Efecto del tiempo	Ped N=44	Efecto del tiempo
IMC z-scores												
Basal	-0.40 (1.51)		0.01 (1.05)		-0.48 (0.96)		-0.38 (1.02)		0.35 (1.17)		-0.27 (1.02)	
Basal-6 semanas	0.24 (0.27)	<i>d=0.17,</i> <i>p=.010</i>	0.27 (0.35)	<i>d=0.24,</i> <i>p=.001</i>	0.36 (0.33)	<i>d=0.39,</i> <i>p<.001</i>	0.44 (0.38)	<i>d=0.42,</i> <i>p<.001</i>	0.10 (0.27)	<i>d=0.09,</i> <i>p=.128</i>	0.37 (0.30)	<i>d=0.37,</i> <i>p<.001</i>
Basal-12 semanas	0.35 (0.43)	<i>d=0.27,</i> <i>p<.001</i>	0.46 (0.53)	<i>d=0.43,</i> <i>p<.001</i>	0.52 (0.37)	<i>d=0.54,</i> <i>p<.001</i>	0.94 (0.38)	<i>d=0.87,</i> <i>p<.001</i>	0.09 (0.28)	<i>d=0.07,</i> <i>p=.372</i>	0.47 (0.42)	<i>d=0.48,</i> <i>p<.001</i>
Basal-24 semanas	0.61 (0.66)	<i>d=0.47,</i> <i>p<.001</i>	0.66 (0.70)	<i>d=0.61,</i> <i>p<.001</i>	0.75 (0.46)	<i>d=0.81,</i> <i>p<.001</i>	1.33 (0.60)	<i>d=1.28,</i> <i>p<.001</i>	0.21 (0.46)	<i>d=0.18,</i> <i>p<.001</i>	0.60 (0.60)	<i>d=0.59,</i> <i>p<.001</i>
Peso												
Basal	66.79 (16.23)		55.06 (16.40)		64.79 (12.67)		55.56 (14.59)		74.82 (14.58)		58.33 (11.41)	
Basal-6 semanas	2.73 (2.88)	<i>d=0.17,</i> <i>p=.011</i>	3.08 (3.02)	<i>d=0.17,</i> <i>p<.001</i>	3.94 (3.95)	<i>d=0.31,</i> <i>p<.001</i>	4.45 (3.48)	<i>d=0.30,</i> <i>p<.001</i>	1.04 (3.00)	<i>d=0.07,</i> <i>p=.159</i>	3.74 (2.96)	<i>d=0.33,</i> <i>p<.001</i>
Basal-12 semanas	4.18 (4.83)	<i>d=0.29,</i> <i>p<.001</i>	5.33 (4.45)	<i>d=0.32,</i> <i>p<.001</i>	6.02 (4.39)	<i>d=0.46,</i> <i>p<.001</i>	9.89 (4.00)	<i>d=0.65,</i> <i>p<.001</i>	1.11 (3.18)	<i>d=0.08,</i> <i>p=.161</i>	5.13 (4.00)	<i>d=0.45,</i> <i>p<.001</i>
Basal-24 semanas	6.40 (7.55)	<i>d=0.44,</i> <i>p<.001</i>	7.90 (6.30)	<i>d=0.48,</i> <i>p<.001</i>	7.80 (5.39)	<i>d=0.63,</i> <i>p<.001</i>	12.86 (5.91)	<i>d=0.91,</i> <i>p<.001</i>	1.55 (5.12)	<i>d=0.10,</i> <i>p=.028</i>	6.72 (5.28)	<i>d=0.59,</i> <i>p<.001</i>
IMC												
Basal	23.65 (5.99)		20.97 (3.82)		23.36 (3.98)		20.21 (3.85)		26.68 (4.76)		20.76 (3.31)	
Basal-6 semanas	0.93 (1.03)	<i>d=0.16,</i> <i>p<.001</i>	0.96 (1.11)	<i>d=0.23,</i> <i>p<.001</i>	1.38 (1.36)	<i>d=0.35,</i> <i>p<.001</i>	1.54 (1.24)	<i>d=0.39,</i> <i>p<.001</i>	0.35 (1.05)	<i>d=0.08,</i> <i>p=.199</i>	1.23 (0.97)	<i>d=0.38,</i> <i>p<.001</i>
Basal-12 semanas	1.46 (1.71)	<i>d=0.28,</i> <i>p<.001</i>	1.66 (1.67)	<i>d=0.42,</i> <i>p<.001</i>	2.12 (1.54)	<i>d=0.52,</i> <i>p<.001</i>	3.32 (1.34)	<i>d=0.83,</i> <i>p<.001</i>	0.38 (1.11)	<i>d=0.08,</i> <i>p=.184</i>	1.65 (1.39)	<i>d=0.51,</i> <i>p<.001</i>
Basal-24 semanas	2.17 (2.61)	<i>d=0.41,</i> <i>p<.001</i>	2.47 (2.27)	<i>d=0.62,</i> <i>p<.001</i>	2.78 (1.93)	<i>d=0.71,</i> <i>p<.001</i>	4.63 (2.17)	<i>d=1.22,</i> <i>p<.001</i>	0.53 (1.81)	<i>d=0.11,</i> <i>p=.041</i>	2.11 (1.89)	<i>d=0.64,</i> <i>p<.001</i>
Perímetro abdominal (cm)												
Basal	84.83 (15.16)		75.30 (12.41)		85.36 (11.01)		72.47 (9.22)		95.22 (12.25)		73.57 (7.82)	
Basal-6 semanas	2.37 (4.10)	<i>d=0.17,</i> <i>p<.001</i>	2.65 (3.72)	<i>d=0.25,</i> <i>p<.001</i>	2.90 (4.02)	<i>d=0.27,</i> <i>p=.001</i>	2.46 (2.76)	<i>d=0.30,</i> <i>p=.185</i>	0.85 (3.85)	<i>d=0.07,</i> <i>p=.805</i>	3.04 (4.89)	<i>d=0.39,</i> <i>p=.024</i>
Basal-12 semanas	3.43 (5.47)	<i>d=0.26,</i> <i>p<.001</i>	4.98 (5.39)	<i>d=0.45,</i> <i>p<.001</i>	5.12 (5.59)	<i>d=0.49,</i> <i>p<.001</i>	7.20 (3.52)	<i>d=0.79,</i> <i>p<.001</i>	1.00 (4.40)	<i>d=0.08,</i> <i>p=.548</i>	4.00 (3.73)	<i>d=0.51,</i> <i>p=.005</i>
Basal-24 semanas	5.30 (6.44)	<i>d=0.46,</i> <i>p<.001</i>	7.01 (6.28)	<i>d=0.65,</i> <i>p<.001</i>	7.41 (6.69)	<i>d=0.72,</i> <i>p<.001</i>	13.67 (10.97)	<i>d=1.48,</i> <i>p<.001</i>	1.00 (5.06)	<i>d=0.09,</i> <i>p=.568</i>	6.17 (6.51)	<i>d=0.91,</i> <i>p<.001</i>
Perímetro abdominal z-score												
Basal	-0.24 (1.43)		0.78 (1.65)		-0.20 (0.98)		0.04 (1.30)		0.73 (1.14)		0.39 (1.43)	
Basal-6 semanas	0.21 (0.39)	<i>d=0.16,</i> <i>p=.060</i>	0.33 (0.54)	<i>d=0.23,</i> <i>p<.001</i>	0.25 (0.37)	<i>d=0.27,</i> <i>p=.003</i>	0.32 (0.36)	<i>d=0.29,</i> <i>p=.526</i>	0.04 (0.35)	<i>d=0.04,</i> <i>p>.999</i>	0.43 (0.82)	<i>d=0.31,</i> <i>p=.070</i>
Basal-12 semanas	0.24 (0.52)	<i>d=0.19,</i> <i>p=.067</i>	0.66 (0.88)	<i>d=0.44,</i> <i>p<.001</i>	0.41 (0.53)	<i>d=0.45,</i> <i>p<.001</i>	0.85 (0.51)	<i>d=0.76,</i> <i>p=.001</i>	0.05 (0.40)	<i>d=0.04,</i> <i>p>.999</i>	0.54 (0.66)	<i>d=0.36,</i> <i>p=.056</i>
Basal-24 semanas	0.46 (0.60)	<i>d=0.42,</i> <i>p<.001</i>	0.82 (0.97)	<i>d=0.56,</i> <i>p<.001</i>	0.64 (0.63)	<i>d=0.72,</i> <i>p<.001</i>	2.01 (2.02)	<i>d=1.45,</i> <i>p<.001</i>	0.06 (0.47)	<i>d=0.06,</i> <i>p>.999</i>	0.82 (1.08)	<i>d=0.62,</i> <i>p=.001</i>

	Risperidona				Olanzapina				Quetiapina			
	Adultos N=35	Efecto del tiempo	Ped N=140	Efecto del tiempo	Adultos N=42	Efecto del tiempo	Ped N=37	Efecto del tiempo	Adultos N=49	Efecto del tiempo	Ped N=44	Efecto del tiempo
Glucosa (mg/dl)												
Basal	83.38 (16.74)		82.66 (10.77)		84.33 (10.61)		82.11 (10.33)		95.85 (14.71)		79.95 (8.55)	
Basal-6 semanas	1.18 (13.88)	<i>d=0.09,</i> <i>p>.999</i>	3.87 (12.56)	<i>d=0.25,</i> <i>p=.780</i>	5.58 (11.15)	<i>d=0.42,</i> <i>p=.031</i>	3.77 (10.86)	<i>d=0.40,</i> <i>p=.478</i>	-2.05 (12.51)	<i>d=-0.10,</i> <i>p>.999</i>	3.89 (8.98)	<i>d=0.05,</i> <i>p>.999</i>
Basal-12 semanas	-0.43 (16.41)	<i>d=-0.03,</i> <i>p>.999</i>	3.40 (11.47)	<i>d=0.33,</i> <i>p=.013</i>	4.73 (8.72)	<i>d=0.34,</i> <i>p=.201</i>	5.20 (9.41)	<i>d=0.47,</i> <i>p=.086</i>	0.70 (11.29)	<i>d=0.02,</i> <i>p>.999</i>	-3.90 (15.27)	<i>d=-0.31,</i> <i>p>.999</i>
Basal-24 semanas	-2.24 (18.17)	<i>d=-0.03,</i> <i>p>.999</i>	3.77 (11.15)	<i>d=0.28,</i> <i>p=.120</i>	3.16 (7.00)	<i>d=0.29,</i> <i>p=.576</i>	1.61 (10.33)	<i>d=0.27,</i> <i>p>.999</i>	2.14 (17.81)	<i>d=0.09,</i> <i>p>.999</i>	-0.90 (10.80)	<i>d=0.00,</i> <i>p>.999</i>
Triglicéridos (mg/dl)												
Basal	97.54 (60.16)		71.24 (43.91)		117.10 (106.76)		72.49 (26.20)		155.49 (110.72)		76.83 (34.54)	
Basal-6 semanas	0.14 (69.97)	<i>d=0.00,</i> <i>p>.999</i>	10.77 (59.87)	<i>d=0.23,</i> <i>p=.979</i>	5.71 (66.78)	<i>d=0.06,</i> <i>p>.999</i>	12.79 (47.91)	<i>d=0.28,</i> <i>p>.999</i>	-20.30 (57.19)	<i>d=-0.18,</i> <i>p=.438</i>	54.16 (72.41)	<i>d=1.12,</i> <i>p<.001</i>
Basal-12 semanas	2.75 (67.10)	<i>d=0.05,</i> <i>p>.999</i>	4.39 (44.17)	<i>d=0.10,</i> <i>p>.999</i>	6.59 (82.75)	<i>d=0.10,</i> <i>p>.999</i>	16.14 (44.73)	<i>d=0.36,</i> <i>p>.999</i>	6.98 (85.77)	<i>d=0.08,</i> <i>p>.999</i>	11.78 (62.04)	<i>d=0.24,</i> <i>p>.999</i>
Basal-24 semanas	34.63 (58.28)	<i>d=0.43,</i> <i>p=.272</i>	13.95 (66.79)	<i>p=0.34,</i> <i>p=.035</i>	11.5 (88.86)	<i>d=0.15,</i> <i>p>.999</i>	33.02 (85.61)	<i>d=0.88,</i> <i>p=.028</i>	3.00 (81.78)	<i>d=0.04,</i> <i>p>.999</i>	2.19 (41.42)	<i>d=0.12,</i> <i>p>.999</i>
Colesterol (mg/dl)												
Basal	161.94 (40.32)		152.37 (30.24)		171.65 (37.81)		146.23 (28.66)		208.45 (49.42)		140.82 (26.20)	
Basal-6 semanas	15.21 (39.44)	<i>d=0.37,</i> <i>p=.071</i>	5.68 (22.24)	<i>d=0.18,</i> <i>p>.999</i>	20.77 (31.62)	<i>d=0.52,</i> <i>p<.001</i>	13.00 (35.61)	<i>d=0.34,</i> <i>p=.737</i>	-0.32 (26.42)	<i>d=-0.00,</i> <i>p>.999</i>	31.58 (43.94)	<i>d=0.93,</i> <i>p<.001</i>
Basal-12 semanas	22.13 (40.97)	<i>d=0.56,</i> <i>p=0.01</i>	4.02 (24.91)	<i>d=0.16,</i> <i>p=0.550</i>	18.47 (31.36)	<i>d=0.47,</i> <i>p=.001</i>	9.67 (32.23)	<i>d=0.47,</i> <i>p=.105</i>	-3.02 (28.18)	<i>d=-0.05,</i> <i>p>.999</i>	18.49 (26.88)	<i>d=0.63,</i> <i>p=.004</i>
Basal-24 semanas	27.63 (26.64)	<i>d=0.56,</i> <i>p=.021</i>	3.84 (33.39)	<i>d=0.116,</i> <i>p>.999</i>	19.54 (30.73)	<i>d=0.56,</i> <i>p<.001</i>	13.64 (24.93)	<i>d=0.35,</i> <i>p=.631</i>	4.16 (22.35)	<i>d=0.08,</i> <i>p>.999</i>	18.18 (19.32)	<i>d=0.56,</i> <i>p=.030</i>
LDL colesterol (mg/dl)												
Basal	92.11 (32.68)		86.71 (24.23)		106.76 (28.54)		88.70 (42.66)		133.85 (41.50)		78.35 (25.18)	
Basal-6 semanas	8.87 (28.57)	<i>d=0.29,</i> <i>p=.319</i>	4.33 (17.08)	<i>d=0.17,</i> <i>p>.999</i>	17.93 (22.78)	<i>d=0.58,</i> <i>p<.001</i>	-6.83 (47.93)	<i>d=0.17,</i> <i>p>.999</i>	0.87 (24.15)	<i>d=0.02,</i> <i>p>.999</i>	14.58 (25.36)	<i>d=0.45,</i> <i>p=.250</i>
Basal-12 semanas	16.29 (30.76)	<i>d=0.51,</i> <i>p=.027</i>	3.90 (18.58)	<i>d=0.16,</i> <i>p=.588</i>	17.83 (25.84)	<i>d=0.57,</i> <i>p=.001</i>	4.40 (11.98)	<i>d=0.22,</i> <i>p>.999</i>	-7.07 (24.75)	<i>d=-0.16,</i> <i>p=.566</i>	16.95 (27.30)	<i>d=0.61,</i> <i>p=.004</i>
Basal-24 semanas	19.56 (26.17)	<i>d=0.53,</i> <i>p=.035</i>	4.32 (26.02)	<i>d=0.07,</i> <i>p>.999</i>	19.50 (26.01)	<i>d=0.69,</i> <i>p<.001</i>	-3.35 (32.77)	<i>d=0.18,</i> <i>p>.999</i>	0.89 (22.44)	<i>d=0.04,</i> <i>p>.999</i>	16.78 (15.18)	<i>d=0.54,</i> <i>p=.026</i>
HDL colesterol (mg/dl)												
Basal	49.60 (14.30)		51.20 (13.22)		47.61 (13.57)		57.73 (15.19)		46.53 (13.23)		49.21 (8.81)	
Basal-6 semanas	3.00 (8.21)	<i>d=0.22,</i> <i>p=.131</i>	0.13 (8.19)	<i>d=0.06,</i> <i>p>.999</i>	2.79 (9.08)	<i>d=0.20,</i> <i>p=.554</i>	-2.08 (14.82)	<i>d=-0.06,</i> <i>p>.999</i>	1.60 (7.13)	<i>d=0.12,</i> <i>p=.726</i>	-1.47 (9.24)	<i>d=-0.02,</i> <i>p>.999</i>
Basal-12 semanas	3.50 (8.66)	<i>d=0.25,</i> <i>p=.193</i>	2.02 (15.38)	<i>d=0.18,</i> <i>p=.558</i>	1.39 (9.19)	<i>d=0.01,</i> <i>p>.999</i>	2.31 (10.74)	<i>d=0.16,</i> <i>p>.999</i>	0.70 (7.49)	<i>d=0.05,</i> <i>p>.999</i>	-0.58 (11.37)	<i>d=-0.04,</i> <i>p>.999</i>
Basal-24 semanas	0.78 (5.93)	<i>d=0.02,</i> <i>p>.999</i>	2.62 (21.78)	<i>d=0.17,</i> <i>p>.999</i>	-1.80 (10.42)	<i>d=-0.18,</i> <i>p>.999</i>	-3.94 (11.31)	<i>d=-0.35,</i> <i>p=.547</i>	2.11 (7.21)	<i>d=0.15,</i> <i>p=.615</i>	1.09 (9.24)	<i>d=0.02,</i> <i>p>.999</i>

	Risperidona				Olanzapina				Quetiapina			
	Adultos N=35	Efecto del tiempo	Ped N=140	Efecto del tiempo	Adultos N=42	Efecto del tiempo	Ped N=37	Efecto del tiempo	Adultos N=49	Efecto del tiempo	Ped N=44	Efecto del tiempo
Insulina (UI/l)												
Basal	9.73 (25.70)		10.35 (7.04)		8.89 (7.38)		9.70 (5.28)		12.91 (10.13)		9.14 (6.55)	
Basal-6 semanas	-1.56 (19.76)	<i>d=-0.06,</i> <i>p>.999</i>	2.09 (5.79)	<i>d=-0.02,</i> <i>p>.999</i>	1.71 (10.39)	<i>d=0.25,</i> <i>p=.905</i>	-1.00 (5.39)	<i>d=-0.18,</i> <i>p>.999</i>	0.58 (8.56)	<i>d=0.04,</i> <i>p>.999</i>	3.24 (7.48)	<i>d=0.36,</i> <i>p>.999</i>
Basal-12 semanas	3.66 (43.45)	<i>d=0.24,</i> <i>p>.999</i>	1.16 (7.02)	<i>d=0.15,</i> <i>p>.999</i>	-0.82 (6.08)	<i>d=-0.13,</i> <i>p>.999</i>	2.55 (4.32)	<i>d=0.46,</i> <i>p=.264</i>	4.98 (13.78)	<i>d=0.38,</i> <i>p=.048</i>	-1.33 (3.87)	<i>d=-0.21,</i> <i>p>.999</i>
Basal-24 semanas	2.15 (5.11)	<i>d=-0.06,</i> <i>p=.999</i>	4.48 (21.24)	<i>d=0.38,</i> <i>p=.042</i>	-0.37 (0.94)	<i>d=-0.05,</i> <i>p>.999</i>	2.88 (3.00)	<i>d=0.61,</i> <i>p=.218</i>	1.23 (9.41)	<i>d=0.08,</i> <i>p>.999</i>	-2.83, (9.73)	<i>d=-0.25,</i> <i>p>.999</i>
HOMA-IR												
Basal	2.90 (10.63)		2.16 (1.53)		1.87 (1.78)		1.89 (1.05)		3.18 (2.70)		1.86 (1.44)	
Basal-6 semanas	-1.03 (8.75)	<i>d=-0.14,</i> <i>p>.999</i>	0.55 (1.32)	<i>d=-0.02,</i> <i>p>.999</i>	0.66 (2.34)	<i>d=0.34,</i> <i>p=.333</i>	-0.19 (1.09)	<i>d=-0.12,</i> <i>p>.999</i>	0.05 (2.58)	<i>d=0.03,</i> <i>p>.999</i>	0.78 (1.67)	<i>d=0.39,</i> <i>p>.999</i>
Basal-12 semanas	-0.44 (13.25)	<i>d=0.04,</i> <i>p>.999</i>	0.38 (1.65)	<i>d=0.16,</i> <i>p>.999</i>	0.13 (1.34)	<i>d=-0.02,</i> <i>p>.999</i>	0.65 (0.96)	<i>d=0.58,</i> <i>p=.078</i>	1.42 (3.73)	<i>d=0.36,</i> <i>p=.092</i>	-0.47 (1.56)	<i>d=-0.32,</i> <i>p>.999</i>
Basal-24 semanas	0.23 (0.66)	<i>d=-0.17,</i> <i>p>.999</i>	1.12 (5.50)	<i>d=0.37,</i> <i>p=.073</i>	0.10 (1.17)	<i>d=0.01,</i> <i>p>.999</i>	0.76 (0.83)	<i>d=0.75,</i> <i>p=.064</i>	0.58 (3.18)	<i>d=0.125,</i> <i>p>.999</i>	-0.72 (2.05)	<i>d=-0.31,</i> <i>p>.999</i>
HbA1c												
Basal	5.12 (0.68)		4.78 (0.50)		5.13 (0.54)		4.64 (0.51)		5.56 (3.07)		4.64 (0.38)	
Basal-6 semanas	0.02 (0.30)	<i>d=0.00,</i> <i>p>.999</i>	-0.02 (0.22)	<i>d=-0.01,</i> <i>p>.999</i>	-0.03 (0.19)	<i>d=-0.02,</i> <i>p>.999</i>	-0.27 (0.21)	<i>d=-0.60,</i> <i>p=.965</i>	-0.55 (2.93)	<i>d=-0.30,</i> <i>p=.592</i>	-0.09 (0.35)	<i>d=-0.27,</i> <i>p>.999</i>
Basal-12 semanas	-0.02 (0.32)	<i>d=-0.01,</i> <i>p>.999</i>	-0.01 (0.29)	<i>d=-0.05,</i> <i>p>.999</i>	-0.06 (0.30)	<i>d=-0.12,</i> <i>p>.999</i>	-0.27 (0.42)	<i>d=-0.52,</i> <i>p=.096</i>	0.07 (0.25)	<i>d=-0.15,</i> <i>p>.999</i>	-0.02 (0.35)	<i>d=-0.09,</i> <i>p>.999</i>
Basal-24 semanas	-0.06 (0.38)	<i>d=-0.01,</i> <i>p>.999</i>	0.04 (0.28)	<i>d=0.18,</i> <i>p=.456</i>	0.02 (0.35)	<i>d=0.14,</i> <i>p>.999</i>	-0.05 (0.30)	<i>d=-0.16,</i> <i>p>.999</i>	0.22 (0.31)	<i>d=-0.05,</i> <i>p>.999</i>	0.08 (0.27)	<i>d=-0.02,</i> <i>p>.999</i>
Leptina												
Basal	12.52 (15.12)		10.86 (14.74)		9.04 (9.17)		8.84 (8.12)		14.75 (10.77)		5.60 (5.92)	
Basal-6 semanas	1.13 (5.41)	<i>d=0.08,</i> <i>p>.999</i>	0.24 (5.19)	<i>d=-0.05,</i> <i>p>.999</i>	3.82 (6.10)	<i>d=0.35,</i> <i>p=.007</i>	3.86 (5.60)	<i>d=-0.18,</i> <i>p>.999</i>	1.61 (6.34)	<i>d=0.14,</i> <i>p=.605</i>	3.62 (6.14)	<i>d=0.51,</i> <i>p=.185</i>
Basal-12 semanas	1.87 (6.26)	<i>d=0.13,</i> <i>p>.999</i>	1.45 (13.26)	<i>d=0.11,</i> <i>p>.999</i>	5.53 (5.43)	<i>d=0.52,</i> <i>p<.001</i>	12.04 (12.64)	<i>d=0.97,</i> <i>p=.020</i>	2.03 (4.84)	<i>d=0.18,</i> <i>p=.292</i>	5.09 (8.70)	<i>d=0.53,</i> <i>p=.064</i>
Basal-24 semanas	4.50 (8.71)	<i>d=0.37,</i> <i>p=.005</i>	4.12 (15.67)	<i>d=0.28,</i> <i>p=.135</i>	9.20 (10.00)	<i>d=0.82,</i> <i>p<.001</i>	10.82 (9.14)	<i>d=0.95,</i> <i>p=.043</i>	2.94 (7.27)	<i>d=0.28,</i> <i>p=.033</i>	5.15 (6.11)	<i>d=0.75,</i> <i>p=.008</i>
Adiponectina												
Basal	10.75 (4.12)		11.71 (4.90)		11.71 (5.86)		10.10 (2.79)		8.74 (3.98)		9.72 (3.71)	
Basal-6 semanas	1.19 (4.16)	<i>d=0.22,</i> <i>p=.379</i>	0.83 (2.63)	<i>d=0.04,</i> <i>p>.999</i>	-0.25 (3.44)	<i>d=-0.06,</i> <i>p>.999</i>	-	-	0.98 (2.20)	<i>d=0.23,</i> <i>p=.001</i>	-1.19 (2.69)	<i>d=-0.15,</i> <i>p>.999</i>
Basal-12 semanas	0.23 (4.17)	<i>d=-0.02,</i> <i>p>.999</i>	-0.19 (4.36)	<i>d=-0.03,</i> <i>p>.999</i>	-1.62 (3.30)	<i>d=-0.34,</i> <i>p=.009</i>	-1.17 (3.16)	-	0.34 (2.19)	<i>d=0.08,</i> <i>p>.999</i>	1.06 (6.12)	<i>d=0.14,</i> <i>p>.999</i>
Basal-24 semanas	-0.62 (3.03)	<i>d=-0.14,</i> <i>p>.999</i>	-2.24 (4.11)	<i>d=-0.33,</i> <i>p=.065</i>	-2.04 (3.09)	<i>d=-0.36,</i> <i>p=.009</i>	-0.62 (1.96)	-	0.59 (1.88)	<i>d=0.09,</i> <i>p>.999</i>	0.32 (3.79)	<i>d=-0.00,</i> <i>p>.999</i>

	Risperidona				Olanzapina				Quetiapina			
	Adultos N=35	Efecto del tiempo	Ped N=140	Efecto del tiempo	Adultos N=42	Efecto del tiempo	Ped N=37	Efecto del tiempo	Adultos N=49	Efecto del tiempo	Ped N=44	Efecto del tiempo
TAD (mm Hg)												
Basal	69.97 (9.45)		64.21 (10.19)		75.79 (11.29)		67.81 (10.51)		76.98 (11.20)		63.02 (8.68)	
Basal-6 semanas	-0.09 (10.42)	$d=-0.01$, $p>.999$	0.08 (11.29)	$d=0.03$, $p>.999$	-2.08 (12.78)	$d=-0.20$, $p>.999$	2.45 (9.39)	$d=0.21$, $p>.999$	-0.52 (11.05)	$d=-0.05$, $p>.999$	2.75 (10.25)	$d=0.37$, $p=.299$
Basal-12 semanas	0.08 (9.72)	$d=0.03$, $p>.999$	-0.42 (11.32)	$d=-0.03$, $p>.999$	-4.06 (11.63)	$d=-0.33$, $p=.450$	-6.07 (13.24)	$d=-0.55$, $p=.153$	0.50 (11.00)	$d=0.11$, $p>.999$	-1.32 (9.89)	$d=0.07$, $p>.999$
Basal-24 semanas	-0.37 (7.83)	$d=0.05$, $p>.999$	2.72 (12.50)	$d=0.23$, $p=.465$	-2.32 (12.98)	$d=-0.16$, $p>.999$	1.85 (8.74)	$d=0.25$, $p>.999$	0.18 (13.26)	$d=0.00$, $p>.999$	3.85 (9.27)	$d=0.65$, $p=.029$
TAS (mm Hg)												
Basal	117.86 (12.97)		115.05 (15.85)		123.81 (14.70)		118.25 (16.31)		122.41 (16.08)		114.19 (12.22)	
Basal-6 semanas	0.43 (14.67)	$d=0.03$, $p>.999$	-0.41 (12.46)	$d=0.00$, $p>.999$	-1.07 (13.03)	$d=-0.08$, $p>.999$	2.41 (16.35)	$d=0.04$, $p>.999$	-2.69 (17.48)	$d=-0.19$, $p>.999$	2.66 (12.70)	$d=0.14$, $p>.999$
Basal-12 semanas	-0.37 (13.39)	$d=-0.07$, $p>.999$	0.29 (16.37)	$d=0.04$, $p>.999$	-2.91 (19.80)	$d=-0.17$, $p>.999$	-0.53 (18.69)	$d=0.04$, $p>.999$	-3.19 (17.40)	$d=-0.14$, $p>.999$	-2.95 (13.08)	$d=-0.16$, $p>.999$
Basal-24 semanas	1.05 (13.84)	$d=0.03$, $p>.999$	1.18 (15.36)	$d=0.08$, $p>.999$	-1.89 (18.68)	$d=-0.07$, $p>.999$	1.92 (17.26)	$d=0.14$, $p>.999$	-0.47 (21.57)	$d=-0.12$, $p>.999$	3.00 (18.82)	$d=0.44$, $p=.408$
Frecuencia cardíaca (lpm)												
Basal	82.71 (15.28)		77.50 (14.67)		77.69 (11.68)		84.00 (21.99)		74.08 (12.55)		76.37 (11.91)	
Basal-6 semanas	-4.69 (14.55)	$d=-0.33$, $p=.391$	-1.29 (22.17)	$d=-0.12$, $p>.999$	1.63 (15.91)	$d=0.13$, $p>.999$	-10.00 (33.40)	$d=-0.23$, $p>.999$	0.02 (11.25)	$d=-0.00$, $p>.999$	-0.83 (14.71)	$d=0.24$, $p>.999$
Basal-12 semanas	-3.00 (15.81)	$d=-0.28$, $p=.988$	-4.95 (18.20)	$d=-0.32$, $p=.134$	-0.59 (15.62)	$d=-0.06$, $p>.999$	-2.9 (23.27)	$d=-0.29$, $p>.999$	0.44 (12.18)	$d=-0.01$, $p>.999$	1.00 (20.02)	$d=0.08$, $p>.999$
Basal-24 semanas	-6.58 (19.08)	$d=-0.36$, $p=.638$	-1.03 (14.69)	$d=-0.26$, $p=.728$	0.07 (15.71)	$d=-0.01$, $p>.999$	-2.14 (26.85)	$d=-0.17$, $p>.999$	0.53 (12.33)	$d=-0.04$, $p>.999$	2.94 (21.58)	$d=0.18$, $p>.999$

¹Modelos lineales mixtos con las variables antropométricas, metabólicas y cardiovasculares como variable dependiente, tiempo como variable fija y sujeto como variable aleatoria. Se ha aplicado una corrección por comparaciones múltiples de Bonferroni a los análisis post-hoc que comparan las diferencias entre visitas.

Tabla Suplementaria 7: Cambios longitudinales en variables de riesgo metabólico en pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación

	Adultos N=135	Efecto del tiempo ¹	Diferencia desde la visita basal	Niños y adolescentes N=226	Efecto del tiempo ¹	Diferencia desde la visita basal
Sobrepeso						
Basal	53 (39.3%)	Wald $\chi^2=22.31$ $p<.001$	$p=.003$ $p<.001$ $p=.001$	31 (14.0%)	Wald $\chi^2=18.93$ $p<.001$	$p=.008$ $p=.006$ $p=.001$
6 semanas	64 (48.5%)			38 (19.6%)		
12 semanas	64 (60.4%)			37 (23.1%)		
24 semanas	55 (60.4%)			35 (31.5%)		
Obesidad						
Basal	17 (12.6%)	Wald $\chi^2=8.96$ $p=.030$	$p=.109$ $p=.117$ $p=.021$	10 (4.5%)	Wald $\chi^2=18.48$ $p<.001$	$p=.084$ $p=.001$ $p<.001$
6 semanas	21 (15.9%)			14 (7.2%)		
12 semanas	21 (19.8%)			20 (12.5%)		
24 semanas	19 (20.9%)			21 (18.9%)		
Obesidad abdominal						
Basal	45 (28.8%)	Wald $\chi^2=3.49$ $p=.321$	$p>.999$ $p>.999$ $p=.714$	46 (34.1%)	Wald $\chi^2=26.77$ $p<.001$	$p=.005$ $p=.005$ $p<.001$
6 semanas	58 (37.9%)			47 (35.6%)		
12 semanas	57 (41.6%)			42 (40.0%)		
24 semanas	44 (48.9%)			35 (39.8%)		
Hiperglucemia						
Basal	11 (8.5%)	Wald $\chi^2=2.24$ $p=.525$	$p>.999$ $p>.999$ $p>.999$	2 (0.9%)	Wald $\chi^2=2.26$ $p=.520$	$p>.999$ $p>.999$ $p>.999$
6 semanas	13 (10.2%)			2 (3.1%)		
12 semanas	12 (11.9%)			4 (2.8%)		
24 semanas	8 (9.3%)			2 (1.9%)		
Diabetes						
Basal	14 (30.4%)	Wald $\chi^2=2.97$ $p=.396$	$p>.999$ $p=.525$ $p>.999$	2 (6.5%)	-	-
6 semanas	13 (28.9%)			3 (23.1%)		
12 semanas	17 (40.5%)			1 (4.5%)		
24 semanas	9 (25.0%)			0 (0.0%)		
Resistencia a la insulin						
Basal	22 (17.7%)	Wald $\chi^2=4.00$ $p=.262$	$p>.999$ $p>.999$ $p>.999$	20 (10.6%)	Wald $\chi^2=7.51$ $p=.057$	$p=.121$ $p>.999$ $p>.999$
6 semanas	22 (18.5%)			9 (18.0%)		
12 semanas	23 (24.2%)			18 (14.1%)		
24 semanas	11 (13.8%)			14 (15.2%)		
Hipertrigliceridemia						
Basal	31 (23.5%)	Wald $\chi^2=3.47$ $p=.325$	$p>.999$ $p=.675$ $p>.999$	23 (10.4%)	Wald $\chi^2=15.04$ $p=.002$	$p=.014$ $p=.033$ $p=.293$
6 semanas	31 (23.7%)			19 (28.8%)		
12 semanas	33 (32.0%)			28 (19.7%)		
24 semanas	25 (28.4%)			19 (17.9%)		
Hipercolesterolemia						
Basal	49 (36.8%)	Wald $\chi^2=4.17$ $p=.244$	$p=.530$ $p=.561$ $p=.435$	52 (23.6%)	Wald $\chi^2=10.03$ $p=.018$	$p=.322$ $p=.037$ $p=.088$
6 semanas	57 (43.5%)			22 (33.3%)		
12 semanas	50 (48.5%)			49 (34.5%)		
24 semanas	44 (50.0%)			35 (33.3%)		
HDL bajo						
Basal	53 (42.1%)	Wald $\chi^2=5.81$ $p=.121$	$p=.159$ $p=.462$ $p=.637$	35 (16.9%)	Wald $\chi^2=1.25$ $p=.741$	$p>.999$ $p>.999$ $p>.999$
6 semanas	39 (31.7%)			17 (26.2%)		
12 semanas	33 (33.7%)			22 (15.8%)		
24 semanas	29 (34.5%)			20 (19.6%)		
Dislipemia						
Basal	90 (70.3%)	Wald $\chi^2=5.83$ $p=.120$	$p>.999$ $p>.999$ $p>.999$	95 (45.0%)	Wald $\chi^2=7.07$ $p=.070$	$p=.585$ $p=.088$ $p>.999$
6 semanas	81 (64.8%)			37 (56.1%)		
12 semanas	68 (68.0%)			78 (56.1%)		
24 semanas	66 (77.6%)			53 (51.0%)		
Hipertensión arterial						
Basal	48 (35.6%)	Wald $\chi^2=2.21$ $p=.530$	$p>.999$ $p=.980$ $p>.999$	28 (13.5%)	Wald $\chi^2=2.57$ $p=.463$	$p>.999$ $p=.752$ $p>.999$
6 semanas	42 (31.6%)			23 (12.4%)		
12 semanas	33 (31.7%)			13 (9.2%)		
24 semanas	30 (33.7%)			10 (9.8%)		
Síndrome metabólico						
Basal	28 (21.1%)	Wald $\chi^2=0.93$ $p=.818$	$p>.999$ $p>.999$ $p>.999$	8 (3.7%)	Wald $\chi^2=0.17$ $p=.982$	$p>.999$ $p>.999$ $p>.999$
6 semanas	22 (17.2%)			4 (6.8%)		
12 semanas	22 (21.4%)			6 (4.3%)		
24 semanas	17 (20.0%)			5 (5.0%)		
“En riesgo para la salud”						
Basal				18 (8.3%)	Wald $\chi^2=19.09$ $p<.001$	$p=.003$ $p=.014$ $p<.001$
6 semanas				22 (12.2%)		
12 semanas				26 (17.1%)		
24 semanas				26 (24.1%)		

¹Modelos de ecuaciones de estimación generalizada empleando en comando ‘repeated’ con las complicaciones metabólicas como variable dependiente y el tiempo como variable intra-sujeto. Se ha aplicado una corrección por comparaciones múltiples de Bonferroni a los análisis post-hoc que comparan las diferencias entre visitas.

Tabla Suplementaria 8: Cambios longitudinales en variables metabólicas dicotómicas en pacientes pediátricos y adultos tratados con risperidona

Risperidona						
	Adultos N=35	Efecto del tiempo ¹	Diferencia desde la visita basal	Niños y adolescentes N=140	Efecto del tiempo ¹	Diferencia desde la visita basal
Sobrepeso						
Basal	7 (20.0%)			21 (15.4%)		
6 semanas	10 (28.6%)	Wald $\chi^2=8.42$ p=.038	p=.420	25 (20.5%)	Wald $\chi^2=10.36$ p=.016	p=.078
12 semanas	11 (45.8%)		p=.037	23 (22.8%)		p=.404
24 semanas	12 (57.1%)		p=.048	21 (31.3%)		p=.030
Obesidad						
Basal	4 (11.4%)			9 (6.6%)		
6 semanas	4 (11.4%)	Wald $\chi^2=7.72$ p=.021	p>.999	11 (9.0%)	Wald $\chi^2=8.61$ p=.035	p>.999
12 semanas	4 (16.7%)		p>.999	16 (15.8%)		p=.042
24 semanas	6 (28.6%)		p>.999	14 (20.9%)		p=.035
Obesidad abdominal						
Basal	7 (20.0%)			34 (31.2%)		
6 semanas	8 (22.9%)	Wald $\chi^2=4.97$ p=.174	p=.532	45 (43.7%)	Wald $\chi^2=19.06$ p<.001	p=.006
12 semanas	5 (21.7%)		p=.195	43 (46.2%)		p=.019
24 semanas	6 (30.0%)		p=.188	31 (50.8%)		p<.001
Hiperglucemia						
Basal	1 (2.9%)			1 (0.7%)		
6 semanas	1 (2.9%)	-	-	1 (3.1%)	Wald $\chi^2=2.68$ p=.443	p>.999
12 semanas	1 (4.3%)		-	4 (4.4%)		p=.660
24 semanas	0 (0.0%)		-	2 (3.1%)		p>.999
Diabetes						
Basal	1 (2.9%)			1 (0.7%)		
6 semanas	0 (0.0%)	Q=3.00 p=.392 ²	-	0 (0.0%)	-	-
12 semanas	0 (0.0%)		-	1 (1.1%)		-
24 semanas	0 (0.0%)		-	0 (0.0%)		-
Resistencia a la insulina						
Basal	1 (3.0%)			17 (13.2%)		
6 semanas	3 (8.8%)	Wald $\chi^2=35.00$ p<.001	p=.843	6 (19.4%)	Wald $\chi^2=5.54$ p=.137	p=.247
12 semanas	2 (9.1%)		p>.999	13 (15.3%)		p>.999
24 semanas	0 (0.0%)		p=.938	11 (18.0%)		p>.999
Hipertrigliceridemia						
Basal	6 (17.1%)			14 (10.2%)		
6 semanas	6 (17.1%)	Wald $\chi^2=1.36$ p=.715	p>.999	5 (16.1%)	Wald $\chi^2=5.25$ p=.154	p>.999
12 semanas	4 (16.7%)		p>.99	16 (17.8%)		p=.221
24 semanas	5 (26.3%)		p>.999	10 (15.6%)		p>.999
Hipercolesterolemia						
Basal	6 (17.1%)			39 (28.5%)		
6 semanas	10 (28.6%)	Wald $\chi^2=2.87$ p=.411	p>.999	9 (29.0%)	Wald $\chi^2=2.04$ p=.563	p>.999
12 semanas	9 (37.5%)		p=.541	31 (34.1%)		p>.999
24 semanas	6 (31.6%)		p>.999	18 (28.6%)		p>.999
HDL bajo						
Basal	11 (31.4%)			23 (17.4%)		
6 semanas	6 (18.8%)	Wald $\chi^2=4.09$ p=.252	p>.999	9 (29.0%)	Wald $\chi^2=2.71$ p=.438	p>.999
12 semanas	4 (18.2%)		p>.999	15 (16.9%)		p>.999
24 semanas	3 (16.7%)		p=.260	12 (19.4%)		p=.883
Dislipemia						
Basal	18 (51.4%)			66 (49.6%)		
6 semanas	15 (46.9%)	Wald $\chi^2=2.90$ p=.407	p>.999	15 (48.4%)	Wald $\chi^2=2.15$ p=.542	p>.999
12 semanas	11 (47.8%)		p>.999	50 (56.2%)		p>.999
24 semanas	10 (55.6%)		p>.999	31 (49.2%)		p>.999
Hipertensión arterial						
Basal	7 (20.0%)			20 (15.6%)		
6 semanas	8 (22.9%)	Wald $\chi^2=0.42$ p=.936	p>.999	14 (11.4%)	Wald $\chi^2=2.41$ p=.491	p>.999
12 semanas	4 (16.7%)		p>.999	12 (12.2%)		p>.999
24 semanas	6 (31.6%)		p>.999	6 (9.5%)		p>.999
Síndrome metabólico						
Basal	3 (8.6%)			7 (5.2%)		
6 semanas	1 (2.9%)	Wald $\chi^2=2.74$ p=.434	p=.872	3 (9.7%)	Wald $\chi^2=5.70$ p=.127	p>.999
12 semanas	2 (8.3%)		p>.999	6 (6.7%)		p>.999
24 semanas	2 (11.1%)		p>.999	3 (4.9%)		p>.999
“En riesgo para la salud”						
Basal				12 (9.0%)		
6 semanas				15 (13.4%)	Wald $\chi^2=12.71$ p=.005	p=.005
12 semanas				19 (19.0%)		p=.156
24 semanas				16 (24.2%)		p=.013

¹Modelos de ecuaciones de estimación generalizada (GEE) empleando en comando 'repeated' con las complicaciones metabólicas como variable dependiente y el tiempo como variable intra-sujeto. Se ha aplicado una corrección por comparaciones múltiples de Bonferroni a los análisis post-hoc que comparan las diferencias entre visitas. ²Para los análisis que no permiten usar GEE se usa el estadístico Q de Cochran.

Tabla Suplementaria 9: Cambios longitudinales en variables metabólicas dicotómicas en pacientes pediátricos y adultos tratados con olanzapina

Olanzapina						
	Adultos N=42	Efecto del tiempo ¹	Diferencia desde la visita basal	Niños y adolescentes N=37	Efecto del tiempo ¹	Diferencia desde la visita basal
Sobrepeso						
Basal	12 (28.6%)	Wald $\chi^2=13.01$ $p=.005$	$p=.012$ $p=.001$ $p=.012$	5 (13.5%)	Wald $\chi^2=3.81$ $p=.282$.882 >.999 .453
6 semanas	19 (47.5%)			7 (21.9%)		
12 semanas	21 (61.8%)			6 (24.0%)		
24 semanas	17 (60.7%)			8 (50.0%)		
Obesidad						
Basal	2 (4.8%)	Wald $\chi^2=4.97$ $p=.174$	$p=.532$ $p=.195$ $p=.188$	0 (0.0%)	Wald $\chi^2=3.21$ $p=.200$.570 .290 .081
6 semanas	4 (10.0%)			3 (9.4%)		
12 semanas	5 (14.7%)			3 (12.0%)		
24 semanas	3 (10.7%)			5 (31.3%)		
Obesidad abdominal						
Basal	9 (21.4%)	Wald $\chi^2=5.64$ $p=.130$	$p=.881$ $p=.671$ $p=.167$	3 (20.0%)	Wald $\chi^2=34.81$ $p<.001$	$p>.999$ $p>.999$ $p=.011$
6 semanas	10 (25.0%)			4 (23.5%)		
12 semanas	11 (32.4%)			7 (43.8%)		
24 semanas	10 (37.0%)			6 (85.7%)		
Hiperglucemia						
Basal	0 (0.0%)	Wald $\chi^2=1.44$ $p=.488$	$p=.208$ $p>.999$ $p>.999$	0 (0.0%)	-	- - -
6 semanas	4 (10.5%)			1 (7.7%)		
12 semanas	2 (6.5%)			0 (0.0%)		
24 semanas	1 (3.7%)			0 (0.0%)		
Diabetes						
Basal	0 (0.0%)	$Q=3.00$ $p=.392^2$	- - -	0 (0.0%)	-	- - -
6 semanas	1 (2.6%)			0 (0.0%)		
12 semanas	0 (0.0%)			0 (0.0%)		
24 semanas	0 (0.0%)			0 (0.0%)		
Resistencia a la insulín						
Basal	7 (18.9%)	Wald $\chi^2=3.94$ $p=.268$	$p>.999$ $p>.999$ $p=.173$	0 (0.0%)	-	- - -
6 semanas	5 (14.7%)			0 (0.0%)		
12 semanas	3 (10.7%)			4 (23.5%)		
24 semanas	1 (4.2%)			3 (33.3%)		
Hipertrigliceridemia						
Basal	7 (17.9%)	Wald $\chi^2=5.49$ $p=.139$	$p=.506$ $p=.921$ $p>.999$	4 (11.4%)	Wald $\chi^2=5.45$ $p=.142$	$p>.999$ $p=.200$ $p>.999$
6 semanas	12 (30.0%)			3 (21.4%)		
12 semanas	9 (28.1%)			6 (28.6%)		
24 semanas	8 (29.6%)			3 (20.0%)		
Hipercolesterolemia						
Basal	12 (30.0%)	Wald $\chi^2=5.46$ $p=.141$	$p>.999$ $p>.999$ $p=.354$	8 (23.5%)	Wald $\chi^2=7.37$ $p=.061$	$p>.999$ $p>.999$ $p=.072$
6 semanas	16 (40.0%)			4 (28.6%)		
12 semanas	12 (37.5%)			7 (33.3%)		
24 semanas	14 (51.9%)			8 (53.3%)		
HDL bajo						
Basal	16 (48.5%)	Wald $\chi^2=3.68$ $p=.298$	$p=.407$ $p>.999$ $p>.999$	6 (19.4%)	$Q=3.00$ $p=.392^2$	$p>.999$ - $p>.999$
6 semanas	12 (34.3%)			5 (35.7%)		
12 semanas	11 (37.9%)			1 (5.0%)		
24 semanas	12 (48.0%)			3 (20.0%)		
Dislipemia						
Basal	25 (71.4%)	Wald $\chi^2=5.10$ $p=.164$	$p>.999$ $p>.999$ $p=.757$	16 (48.5%)	Wald $\chi^2=3.63$ $p=.305$	$p>.999$ $p>.999$ $p=.570$
6 semanas	24 (64.9%)			9 (64.3%)		
12 semanas	20 (66.7%)			10 (50.0%)		
24 semanas	22 (84.6%)			9 (60.0%)		
Hipertensión arterial						
Basal	18 (42.9%)	Wald $\chi^2=3.63$ $p=.305$	$p=.642$ $p=.626$ $p>.999$	5 (15.2%)	Wald $\chi^2=2.68$ $p=.262$	$p>.999$ $p=.100$ $p=.752$
6 semanas	12 (29.3%)			4 (16.7%)		
12 semanas	10 (30.3%)			0 (0.0%)		
24 semanas	9 (32.1%)			1 (7.1%)		
Síndrome metabólico						
Basal	5 (12.5%)	Wald $\chi^2=0.54$ $p=.909$	$p>.999$ $p>.999$ $p>.999$	1 (2.9%)	-	- - >.999
6 semanas	6 (15.8%)			0 (0.0%)		
12 semanas	5 (15.6%)			0 (0.0%)		
24 semanas	4 (15.4%)			1 (7.1%)		
“En riesgo para la salud”						
Basal				2 (5.6%)	Wald $\chi^2=4.56$ $p=.207$	$p=.263$ $p>.999$ $p=.848$
6 semanas				6 (19.4%)		
12 semanas				3 (13.6%)		
24 semanas				6 (37.5%)		

¹Modelos de ecuaciones de estimación generalizada (GEE) empleando en comando ‘repeated’ con las complicaciones metabólicas como variable dependiente y el tiempo como variable intra-sujeto. Se ha aplicado una corrección por comparaciones múltiples de Bonferroni a los análisis post-hoc que comparan las diferencias entre visitas. ²Para los análisis que no permiten usar GEE se usa el estadístico Q de Cochran.

Tabla Suplementaria 10: Cambios longitudinales en variables metabólicas dicotómicas en pacientes pediátricos y adultos tratados con quetiapina

Quetiapina						
	Adultos N=49	Efecto del tiempo ¹	Diferencia desde la visita basal	Niños y adolescentes N=44	Efecto del tiempo ¹	Diferencia desde la visita basal
Sobrepeso						
Basal	29 (59.2%)			4 (9.1%)		
6 semanas	28 (58.3%)	Wald $\chi^2=1.46$ $p=.693$	$p>.999$	5 (13.9%)	Wald $\chi^2=4.18$ $p=.243$	$p=.596$
12 semanas	27 (62.8%)			6 (20.7%)		
24 semanas	22 (57.9%)			5 (20.8%)		
Obesidad						
Basal	10 (20.4%)			1 (2.3%)		
6 semanas	12 (25.0%)	Wald $\chi^2=5.18$ $p=.159$	$p=.496$	0 (0.0%)	-	-
12 semanas	11 (25.6%)			1 (3.4%)		
24 semanas	9 (23.7%)			2 (8.3%)		
Obesidad abdominal						
Basal	27 (55.1%)			6 (21.4%)		
6 semanas	26 (54.2%)	Wald $\chi^2=0.54$ $p=.911$	$p>.999$	7 (25.0%)	Wald $\chi^2=2.30$ $p=.512$	$p>.999$
12 semanas	25 (58.1%)			5 (21.7%)		
24 semanas	18 (48.6%)			6 (33.3%)		
Hiperglucemia						
Basal	10 (20.3%)			0 (0.0%)		
6 semanas	7 (15.2%)	Wald $\chi^2=1.13$ $p=.771$	$p>.999$	0 (0.0%)	-	-
12 semanas	9 (20.9%)			0 (0.0%)		
24 semanas	7 (18.9%)			0 (0.0%)		
Diabetes						
Basal	3 (6.4%)			0 (0.0%)		
6 semanas	1 (2.2%)	Wald $\chi^2=3.10$ $p=.377$	$p=.886$	0 (0.0%)	-	-
12 semanas	1 (2.3%)			0 (0.0%)		
24 semanas	3 (8.1%)			0 (0.0%)		
Resistencia a la insulin						
Basal	14 (30.4%)			2 (6.5%)		
6 semanas	13 (28.9%)	Wald $\chi^2=3.17$ $p=.366$	$p>.999$	3 (23.1%)	$Q=4.74$ $p=.194^2$	$p>.999$
12 semanas	17 (40.5%)			1 (4.5%)		
24 semanas	9 (25.0%)			0 (0.0%)		
Hipertrigliceridemia						
Basal	18 (36.7%)			5 (11.4%)		
6 semanas	12 (25.5%)	Wald $\chi^2=10.24$ $p=.017^3$	$p=.634$	11 (57.9%)	Wald $\chi^2=9.98$ $p=.019$	$p=.073$
12 semanas	19 (44.2%)			6 (22.2%)		
24 semanas	11 (28.9%)			6 (27.3%)		
Hipercolesterolemia						
Basal	29 (59.2%)			4 (9.1%)		
6 semanas	27 (57.4%)	Wald $\chi^2=183$ $p=.609$	$p>.999$	8 (42.1%)	Wald $\chi^2=12.87$ $p=.005$	$p=.004$
12 semanas	27 (62.8%)			8 (30.8%)		
24 semanas	20 (52.6%)			6 (27.3%)		
HDL bajo						
Basal	23 (46.9%)			5 (12.8%)		
6 semanas	18 (38.3%)	Wald $\chi^2=2.75$ $p=.431$	$p>.999$	3 (16.7%)	Wald $\chi^2==0.44$ $p=.932$	$p>.999$
12 semanas	17 (39.5%)			4 (15.4%)		
24 semanas	13 (35.1%)			3 (14.3%)		
Dislipemia						
Basal	43 (87.8%)			11 (27.5%)		
6 semanas	37 (78.7%)	Wald $\chi^2=4.35$ $p=.226$	$p=.915$	12 (63.2%)	Wald $\chi^2=9.44$ $p=.024$	$p=.062$
12 semanas	35 (81.4%)			15 (57.7%)		
24 semanas	30 (81.1%)			10 (45.5%)		
Hipertensión arterial						
Basal	19 (28.8%)			2 (4.8%)		
6 semanas	17 (35.4%)	Wald $\chi^2=0.45$ $p=.929$	$p>.999$	5 (14.7%)	Wald $\chi^2=3.13$ $p=.372$	$p=.403$
12 semanas	18 (42.9%)			1 (4.3%)		
24 semanas	15 (39.5%)			3 (14.3%)		
Síndrome metabólico						
Basal	20 (40.8%)			0 (0.0%)		
6 semanas	13 (28.3%)	Wald $\chi^2=5.28$ $p=.153$	$p=.621$	1 (6.3%)	$Q^2=3.00$ $p=.392^2$	-
12 semanas	14 (32.6%)			0 (0.0%)		
24 semanas	10 (27.0%)			1 (4.8%)		
“En riesgo para la salud”						
Basal				3 (6.8%)		
6 semanas				1 (3.0%)	-	$p>.999$
12 semanas				3 (11.5%)		
24 semanas				4 (17.4%)		

¹Modelos de ecuaciones de estimación generalizada (GEE) empleando en comando ‘repeated’ con las complicaciones metabólicas como variable dependiente y el tiempo como variable intra-sujeto. Se ha aplicado una corrección por comparaciones múltiples de Bonferroni a los análisis post-hoc que comparan las diferencias entre visitas. ²Para los análisis que no permiten usar GEE se usa el estadístico Q de Cochran. ³Diferencia significativa entre la visita de 6 y 12 semanas.

Tabla Suplementaria 11: Diferencias entre pacientes y controles adultos en la incidencia de complicaciones metabólicas durante el seguimiento

	<i>Pacientes</i>	<i>Controles</i>	<i>Efecto caso</i>	<i>OR [95% IC]</i>	<i>p</i>	<i>Efecto caso (modelo ajustado)</i>	<i>aOR [95% IC]</i>	<i>p</i>
Incremento z-IMC significativo								
6 semanas	24 (18.2%)	0 (0.0%)	<i>Wald $\chi^2=45.88$, p<.001</i>	-	<.001 ²	<i>Wald $\chi^2=44.71$, p<.001</i>	-	-
12 semanas	31 (29.2%)	0 (0.0%)	<i>57.13 [17.72, 184.18]¹</i>	-	<.001 ²	<i>70.71 [20.29, 246.39]¹</i>	-	-
24 semanas	42 (46.2%)	3 (2.7%)		31.43 [9.29, 106.32]	<.001		41.53 [11.23, 153.55]	<.001
Sobrepeso								
6 semanas	14 (17.3%)	0 (0.0%)	<i>Wald $\chi^2=33.25$, p<.001</i>	-	<.001 ²	<i>Wald $\chi^2=28.74$, p<.001</i>	-	-
12 semanas	19 (31.7%)	2 (3.0%)	<i>21.99 [7.69, 62.87]¹</i>	15.06 [3.33, 66.08]	<.001	<i>38.80 [10.19, 147.83]¹</i>	38.06 [4.33, 334.12]	.001
24 semanas	21 (40.4%)	2 (3.0%)		22.02 [4.85, 99.88]	<.001		28.87 [5.34, 156.05]	<.001
Obesidad								
6 semanas	6 (5.1%)	0 (0.0%)	<i>Wald $\chi^2=10.31$, p<.001</i>	-	.033 ²	<i>Wald $\chi^2=10.56$, p=.001</i>	-	-
12 semanas	6 (6.6%)	1 (1.9%)	<i>11.10 [2.55, 48.22]¹</i>	3.60 [0.71, 18.30]	.123	<i>11.99 [2.68, 53.62]¹</i>	3.98 [0.74, 21.25]	.106
24 semanas	7 (8.9%)	0 (0.0%)		-	.003 ²		-	-
Obesidad abdominal								
6 semanas	4 (4.5%)	8 (8.2%)	<i>Wald $\chi^2=0.18$, p=.674</i>	0.53 [0.15, .88]	.327	<i>Wald $\chi^2=4.06$, p=.044</i>	0.71 [0.16, 3.11]	.645
12 semanas	7 (10.8%)	7 (8.0%)	<i>1.15 [0.60, 2.23]</i>	1.38 [0.46, 4.15]	.567	<i>2.57 [1.03, 6.44]</i>	4.08 [1.00, 16.61]	.050
24 semanas	9 (15.8%)	7 (8.2%)		2.09 [0.73, 5.98]	.169		5.91 [1.47, 23.67]	.012
Hiper glucemia								
6 semanas	9 (7.7%)	2 (1.9%)	<i>Wald $\chi^2=10.86$, p=.001</i>	4.29 [0.91, 20.34]	.066	<i>Wald $\chi^2=10.43$, p=.001</i>	7.29 [1.15, 46.05]	.035
12 semanas	6 (6.5%)	0 (0.0%)	<i>7.87 [2.31, 26.83]¹</i>	-	.007 ²	<i>12.02 [2.66, 54.33]¹</i>	-	-
24 semanas	5 (6.4%)	1 (0.9%)		7.26 [0.83, 63.44]	.073		9.14 [0.85, 98.62]	.068
Diabetes								
6 semanas	1 (0.8%)	0 (0.0%)	-	-	.999 ²	-	-	-
12 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	-
24 semanas	2 (2.4%)	0 (0.0%)	-	-	.190 ²	-	-	-
Resistencia a la insulina								
6 semanas	8 (8.1%)	5 (5.4%)	<i>Wald $\chi^2=5.99$, p=.014</i>	1.53 [0.48, 4.86]	.471	<i>Wald $\chi^2=2.72$, p=.099</i>	1.18 [0.28, 5.07]	.820
12 semanas	12 (15.2%)	2 (2.0%)	<i>2.70 [1.22, 5.98]</i>	8.87 [1.92, 40.89]	.005	<i>2.52 [0.84, 7.54]</i>	8.72 [1.52, 49.93]	.015
24 semanas	4 (6.1%)	4 (4.3%)		1.45 [0.35, 6.02]	.608		1.55 [0.26, 9.04]	.628
Hipertrigliceridemia								
6 semanas	14 (13.9%)	6 (6.3%)	<i>Wald $\chi^2=19.53$, p<.001</i>	2.41 [0.89, 6.57]	.084	<i>Wald $\chi^2=3.35$, p=.067</i>	1.40 [0.44, 4.46]	.573
12 semanas	15 (19.5%)	6 (5.8%)	<i>4.23 [2.23, 8.02]</i>	3.95 [1.46, 10.73]	.007	<i>2.12 [0.95, 4.74]</i>	2.05 [0.65, 6.45]	.222
24 semanas	13 (19.4%)	3 (2.9%)		7.94 [2.17, 29.10]	.002		3.34 [0.79, 14.21]	.103
Hipercolesterolemia								
6 semanas	21 (25.0%)	14 (19.4%)	<i>Wald $\chi^2=6.49$, p=.011</i>	1.38 [0.64, 2.97]	.408	<i>Wald $\chi^2=12.49$, p<.001</i>	2.06 [0.88, 4.80]	.095
12 semanas	15 (25.0%)	14 (17.9%)	<i>1.85 [1.15, 2.98]</i>	1.52 [0.67, 3.47]	.315	<i>2.69 [1.55, 4.66]</i>	2.26 [0.92, 5.54]	.075
24 semanas	17 (31.5%)	10 (13.2%)		3.03 [1.26, 7.30]	.013		4.19 [1.56, 11.27]	.005
HDL bajo								
6 semanas	10 (13.0%)	12 (13.6%)	<i>Wald $\chi^2=1.21$, p=.271</i>	0.95 [0.38, 2.33]	.903	<i>Wald $\chi^2=0.01$, p=.936</i>	0.56 [0.20, 1.63]	.290
12 semanas	8 (13.3%)	8 (8.9%)	<i>1.38 [0.78, 2.44]</i>	1.58 [0.56, 4.46]	.391	<i>0.97 [0.50, 1.90]</i>	1.12 [0.33, 3.83]	.860
24 semanas	8 (16.3%)	9 (10.0%)		1.76 [0.63, 4.89]	.281		1.46 [0.45, 4.78]	.531
Dislipemia								
6 semanas	15 (36.6%)	17 (29.3%)	<i>Wald $\chi^2=1.21$, p=.262</i>	1.39 [0.59, 3.26]	.447	<i>Wald $\chi^2=0.55$, p=.457</i>	1.32 [0.46, 3.76]	.535
12 semanas	6 (21.4%)	16 (27.1%)	<i>1.38 [0.78, 2.43]</i>	0.73 [0.25, 2.14]	.569	<i>1.33 [0.62, 2.85]</i>	0.77 [0.20, 2.97]	.691
24 semanas	11 (50.0%)	17 (27.9%)		2.59 [0.95, 7.08]	.064		2.35 [0.64, 8.56]	.661
Hipertensión arterial								
6 semanas	14 (16.1%)	10 (13.3%)	<i>Wald $\chi^2=3.75$, p=.053</i>	1.25 [0.52, 3.00]	.623	<i>Wald $\chi^2=0.68$, p=.410</i>	0.97 [0.39, 2.46]	.954
12 semanas	10 (16.9%)	11 (14.1%)	<i>1.68 [0.99, 2.84]</i>	1.24 [0.49, 3.16]	.647	<i>1.27 [0.72, 2.23]</i>	0.89 [0.33, 2.40]	.818
24 semanas	15 (28.8%)	9 (11.7%)		3.06 [1.22, 7.67]	.017		2.35 [0.88, 6.26]	.087
Síndrome metabólico								
6 semanas	7 (6.9%)	8 (8.0%)	<i>Wald $\chi^2=4.16$, p=.041</i>	0.86 [0.30, 2.46]	.773	<i>Wald $\chi^2=4.16$, p=.048</i>	0.91 [0.29, 2.83]	.876
12 semanas	7 (8.9%)	3 (2.8%)	<i>2.31 [1.03, 6.16]</i>	3.40 [0.85, 13.60]	.083	<i>2.35 [1.01, 5.47]</i>	3.62 [0.85, 15.49]	.082
24 semanas	5 (7.6%)	2 (1.9%)		4.22 [0.79, 22.43]	.091		3.92 [0.69, 22.29]	.124

Modelos de ecuaciones de estimación generalizada, con la compliación metabólica como variable dependiente, caso, tiempo, sexo y la interacción entre caso y tiempo como variables fijas y valor basal del parámetro que define la complicación, edad y otras variables asociadas de forma significativa con la variable dependiente en los análisis bivariantes como covariables. Para obesidad, se incluye sobrepeso en la visita basal. ¹Basado en el modelo que no incluye la interacción entre caso y tiempo. ²Nivel de significación basado en análisis de χ^2 o el estadístico exacto de Fisher al no ser posible evaluar las diferencias dentro del modelo.

Tabla Suplementaria 12: Diferencias entre pacientes y controles pediátricos en la incidencia de complicaciones metabólicas durante el seguimiento

	<i>Pacientes</i>	<i>Controles</i>	<i>Efecto caso</i>	<i>OR [95% IC]</i>	<i>p</i>	<i>Efecto caso (modelo ajustado)</i>	<i>aOR [95% IC]</i>	<i>p</i>
Incremento en z-IMC significativo								
6 semanas	51 (26.3%)	0 (0.0%)	<i>Wald $\chi^2=13.75$, p<.001</i>	-	.008 ²	<i>Wald $\chi^2=13.26$, p<.001</i>	-	-
12 semanas	80 (50.0%)	0 (0.0%)		-	<.001 ²		-	-
24 semanas	65 (58.6%)	1 (6.7%)		43.73 [5.94, 322.10]¹	19.78 [2.51, 155.77]		.005	20.54 [2.55, 165.45]
Sobrepeso								
6 semanas	11 (6.6%)	0 (0.0%)	-	-	.603 ²	-	-	-
12 semanas	13 (9.6%)	0 (0.0%)		-	.613 ²		-	-
24 semanas	17 (18.3%)	0 (0.0%)		-	.122 ²		-	-
Obesidad								
6 semanas	6 (3.2%)	0 (0.0%)	-	-	>.999 ²	-	-	-
12 semanas	13 (8.6%)	0 (0.0%)		-	.610 ²		-	-
24 semanas	14 (13.5%)	0 (0.0%)		-	.361 ²		-	-
Obesidad abdominal								
6 semanas	21 (18.4%)	1 (7.7%)	<i>Wald $\chi^2=5.35$, p=.021</i>	2.71 [0.33, 22.00]	.351	<i>Wald $\chi^2=4.31$, p=.038</i>	4.09 [0.38, 44.23]	.246
12 semanas	27 (26.0%)	1 (7.7%)		4.21 [0.52, 33.90]	.177		6.14 [0.55, 67.92]	.139
24 semanas	26 (36.6%)	1 (8.3%)		4.17 [1.24, 13.97]	6.36 [0.78, 52.07]		.085	22.39 [1.94, 258.42]
Hiperglucemia								
6 semanas	2 (3.1%)	0 (0.0%)	-	-	>.999 ²	-	-	-
12 semanas	4 (2.9%)	0 (0.0%)		-	>.999 ²		-	-
24 semanas	2 (1.9%)	0 (0.0%)		-	>.999 ²		-	-
Diabetes								
6 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	-
12 semanas	1 (0.7%)	0 (0.0%)		-	p>.999 ²		-	-
24 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)		-	-		-	-
Resistencia a la insulina								
6 semanas	5 (10.9%)	0 (0.0%)	<i>Wald $\chi^2=3.09$, p=.079</i>	-	.315 ²	<i>Wald $\chi^2=1.37$, p=.241</i>	-	-
12 semanas	14 (12.0%)	1 (6.7%)		1.90 [0.23, 15.60]	.549		0.91 [0.10, 8.31]	.934
24 semanas	12 (14.6%)	0 (0.0%)		6.14 [0.81, 46.48]¹	-		.204	-
Hipertigliceridemia								
6 semanas	13 (22.4%)	1 (5.9%)	<i>Wald $\chi^2=5.23$, p=.022</i>	4.62 [0.56, 38.22]	.155	<i>Wald $\chi^2=2.37$, p=.124</i>	1.73 [0.18, 16.41]	.633
12 semanas	23 (17.6%)	0 (0.0%)		-	.129 ²		-	-
24 semanas	13 (14.0%)	0 (0.0%)		10.46 [1.40, 78.24]¹	-		.207 ²	-
Hipercolesterolemia								
6 semanas	18 (29.5%)	2 (11.8%)	<i>Wald $\chi^2=1.62$, p=.087</i>	3.14 [0.65, 15.16]	.154	<i>Wald $\chi^2=2.33$, p=.127</i>	3.80 [0.70, 20.50]	.121
12 semanas	6 (4.4%)	3 (20.0%)		1.85 [0.50, 6.89]	.360		1.66 [0.39, 7.15]	.493
24 semanas	9 (9.2%)	3 (21.4%)		2.04 [0.90, 4.63]	1.47 [0.38, 5.66]		.578	1.28 [0.29, 5.72]
HDL bajo								
6 semanas	6 (11.8%)	0 (0.0%)	<i>Wald $\chi^2=0.31$, p=.579</i>	-	.328 ²	<i>Wald $\chi^2=0.40$, p=.529</i>	-	-
12 semanas	43 (31.6%)	2 (12.5%)		0.58 [0.11, 2.98]	.517		0.55 [0.09, 3.39]	.523
24 semanas	28 (28.6%)	1 (6.7%)		1.43 [0.40, 5.06]¹	1.09 [0.12, 9.77]		.938	1.18 [0.11, 12.42]
Dislipemia								
6 semanas	18 (40.0%)	2 (12.5%)	<i>Wald $\chi^2=5.24$, p=.022</i>	4.67 [0.94, 23.05]	.059	<i>Wald $\chi^2=4.55$, p=.033</i>	6.71 [1.09, 41.34]	.040
12 semanas	48 (47.5%)	4 (28.6%)		2.26 [0.67, 7.70]	.191		2.44 [0.57, 10.33]	.227
24 semanas	26 (37.7%)	4 (28.6%)		2.52 [1.14, 5.55]	1.51 [0.43, 5.32]		.520	1.36 [0.32, 5.80]
Hipertensión arterial								
6 semanas	13 (8.1%)	3 (21.4%)	<i>Wald $\chi^2=0.77$, p=.382</i>	0.32 [0.08, 1.31]	.114	<i>Wald $\chi^2=1.03$, p=.309</i>	0.21 [0.05, 0.99]	.049
12 semanas	10 (8.1%)	2 (14.3%)		0.53 [0.10, 2.71]	.447		0.49 [0.09, 2.76]	.420
24 semanas	8 (8.7%)	0 (0.0%)		0.64 [0.23, 1.75]¹	-		.592 ²	-
Síndrome metabólico								
6 semanas	2 (3.6%)	0 (0.0%)	-	-	>.999 ²	-	-	-
12 semanas	4 (2.9%)	0 (0.0%)		-	>.999 ²		-	-
24 semanas	5 (5.2%)	0 (0.0%)		-	>.999 ²		-	-
“En riesgo para la salud”								
6 semanas	9 (5.4%)	0 (0.0%)	-	-	>.999 ²	-	-	-
12 semanas	13 (9.4%)	0 (0.0%)		-	.611 ²		-	-
24 semanas	15 (15.5%)	0 (0.0%)		-	.218 ²		-	-

Modelos de ecuaciones de estimación generalizada, con la compliación metabólica como variable dependiente, caso, tiempo, sexo y la interacción entre caso y tiempo como variables fijas y valor basal del parámetro que define la complicación, edad y otras variables asociadas de forma significativa con la variable dependiente en los análisis bivariantes como covariables. Para obesidad, se incluye sobrepeso en la visita basal. ¹Basado en el modelo que no incluye la interacción entre caso y tiempo. ²Nivel de significación basado en análisis de χ^2 o el estadístico exacto de Fisher al no ser posible evaluar las diferencias dentro del modelo.

Tabla Suplementaria 13: Diferencias por antipsicótico en los cambios longitudinales en parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares en pacientes tratados con risperidona, olanzapina, y quetiapina (valores ajustados)

	Adultos						Niños y adolescentes					
	RIS N=35	OLZ N=42	QTP N=49	RIS vs OLZ	RIS vs QTP	OLZ vs QTP	RIS N=140	OLZ N=37	QTP N=44	RIS vs OLZ	RIS vs QTP	OLZ vs QTP
IMC z-scores												
Basal-6 semanas	0.19 [0.0, 0.3]	0.35 [0.2, 0.5]	0.21 [0.1, 0.3]	$d=-0.38$ $p=.198$	$d=-0.03$ $p>.999$	$d=0.34$ $p=.408$	0.30 [0.2, 0.4]	0.41 [0.2, 0.6]	0.37 [0.2, 0.5]	$d=-0.21$ $p=.708$	$d=-0.13$ $p>.999$	$d=0.09$ $p>.999$
Basal-12 semanas	0.27 [0.1, 0.4]	0.42 [0.3, 0.6]	0.18 [0.1, 0.3]	$d=-0.40$, $p=.314$	$d=0.22$, $p>.999$	$d=0.60$, $p=.047$	0.44 [0.3, 0.5]	0.80 [0.6, 1.0]	0.40 [0.2, 0.6]	$d=-0.74$, $p=.002$	$d=0.09$, $p>.999$	$d=0.89$ $p=.003$
Basal-24 semanas	0.45 [0.3, 0.6]	0.59 [0.4, 0.7]	0.26 [0.1, 0.4]	$d=-0.35$, $p=.449$	$d=0.47$, $p=.387$	$d=0.84$, $p=.008$	0.53 [0.4, 0.6]	1.06 [0.9, 1.3]	0.38 [0.2, 0.6]	$d=-1.38$, $p<.001$	$d=0.31$, $p=.466$	$d=1.52$, $p<.001$
Peso												
Basal-6 semanas	1.90 [0.3, 3.5]	3.58 [2.1, 5.1]	2.44 [1.0, 3.9]	$d=-0.35$ $p=.259$	$d=-0.11$ $p>.999$	$d=0.24$ $p=.906$	3.03 [2.2, 3.9]	3.98 [2.5, 5.5]	3.59 [2.2, 5.0]	$d=-0.20$ $p=.738$	$d=-0.12$ $p>.999$	$d=0.09$ $p>.999$
Basal-12 semanas	3.04 [1.3, 4.8]	4.72 [3.2, 6.2]	2.36 [0.9, 3.8]	$d=-0.39$, $p=.344$	$d=0.15$, $p>.999$	$d=0.52$, $p=.116$	4.88 [4.0, 5.7]	8.49 [6.8, 10.2]	4.50 [3.0, 6.0]	$d=-0.85$, $p<.001$	$d=0.09$, $p>.999$	$d=1.00$, $p=.001$
Basal-24 semanas	4.14 [2.1, 6.2]	5.71 [3.9, 7.5]	2.35 [0.9, 3.8]	$d=-0.34$, $p=.490$	$d=0.40$, $p=.579$	$d=0.75$, $p=.021$	6.61 [5.6, 7.6]	10.76 [8.9, 12.6]	4.60 [3.0, 6.2]	$d=-1.02$, $p<.001$	$d=0.49$, $p=.086$	$d=1.56$, $p<.001$
IMC												
Basal-6 semanas	0.72 [0.1, 1.3]	1.34 [0.8, 1.9]	0.74 [0.2, 1.2]	$d=-0.36$ $p=.235$	$d=-0.01$ $p>.999$	$d=0.35$ $p=.383$	1.05 [0.7, 1.4]	1.43 [0.8, 2.1]	1.37 [0.8, 1.9]	$d=-0.22$ $p=.828$	$d=-0.19$ $p=.900$	$d=0.04$ $p>.999$
Basal-12 semanas	1.18 [0.5, 1.8]	1.77 [1.2, 2.3]	0.72 [0.2, 1.2]	$d=-0.39$, $p=.371$	$d=0.28$, $p=.974$	$d=0.64$, $p=.032$	1.51 [1.2, 1.8]	2.57 [1.9, 3.3]	1.37 [0.8, 2.0]	$d=-0.67$, $p=.015$	$d=0.09$, $p>.999$	$d=0.83$, $p=.020$
Basal-24 semanas	1.61 [0.9, 2.3]	2.21 [1.6, 2.8]	0.74 [0.2, 1.3]	$d=-0.38$, $p=.399$	$d=0.55$, $p=.247$	$d=0.93$, $p=.003$	1.88 [1.5, 2.3]	3.12 [2.3, 3.9]	1.43 [0.8, 2.1]	$d=-0.81$, $p=.016$	$d=0.29$, $p=.637$	$d=1.20$, $p=.003$
Perímetro abdominal (cm)												
Basal-6 semanas	1.82 [-0.1, 3.7]	2.44 [0.8, 4.1]	1.80 [0.2, 3.4]	$d=-0.11$, $p>.999$	$d=0.00$, $p>.999$	$d=0.12$, $p>.999$	3.41 [2.3, 4.5]	2.05 [-0.5, 4.6]	2.99 [1.1, 4.9]	$d=0.26$, $p=.896$	$d=0.08$, $p>.999$	$d=-0.20$, $p>.999$
Basal-12 semanas	2.70 [0.6, 4.8]	4.19 [2.5, 5.9]	1.92 [0.3, 3.5]	$d=-0.31$, $p=.660$	$d=0.15$, $p>.999$	$d=0.45$, $p=.229$	5.15 [4.1, 6.2]	6.51 [3.7, 9.4]	3.05 [1.0, 5.1]	$d=-0.28$, $p>.999$	$d=0.43$, $p=.217$	$d=0.77$, $p=.123$
Basal-24 semanas	4.91 [2.5, 7.3]	6.16 [4.2, 8.2]	1.83 [0.2, 3.4]	$d=-0.24$, $p=.998$	$d=0.61$, $p=.171$	$d=0.87$, $p=.007$	6.28 [4.9, 7.6]	12.75 [8.2, 17.3]	3.73 [1.4, 6.0]	$d=-1.29$, $p=.020$	$d=0.52$, $p=.143$	$d=2.03$, $p=.001$
Perímetro abdominal z-score												
Basal-6 semanas	0.17 [0.0, 0.3]	0.22 [0.1, 0.4]	0.14 [0.0, 0.3]	$d=-0.11$, $p>.999$	$d=0.06$, $p>.999$	$d=0.18$, $p>.999$	0.48 [0.3, 0.7]	0.33 [-0.1, 0.7]	0.47 [0.2, 0.8]	$d=0.17$, $p>.999$	$d=0.01$, $p>.999$	$d=-0.19$, $p>.999$
Basal-12 semanas	0.19 [0.0, 0.4]	0.34 [0.2, 0.5]	0.14 [0.0, 0.3]	$d=-0.34$, $p=.530$	$d=0.10$, $p>.999$	$d=0.43$, $p=.276$	0.71 [0.5, 0.9]	0.83 [0.4, 1.3]	0.45 [0.1, 0.8]	$d=-0.15$, $p>.999$	$d=0.33$, $p=.497$	$d=0.42$, $p=.508$
Basal-24 semanas	0.44 [0.2, 0.7]	0.54 [0.4, 0.7]	0.14 [0.0, 0.3]	$d=-0.21$, $p>.999$	$d=0.64$, $p=.129$	$d=0.88$, $p=.006$	0.74 [0.5, 1.0]	1.82 [1.1, 2.6]	0.49 [0.1, 0.9]	$d=-1.33$, $p=.019$	$d=0.32$, $p=.679$	$d=1.84$, $p=.005$

Adultos							Niños y adolescentes					
	RIS N=35	OLZ N=42	QTP N=49	RIS vs OLZ	RIS vs QTP	OLZ vs QTP	RIS N=140	OLZ N=37	QTP N=44	RIS vs OLZ	RIS vs QTP	OLZ vs QTP
Glucosa (mg/dl)												
Basal-6 semanas	-0.03 [-4.3, 4.2]	4.02 [-7.1, 2.8]	0.62 [-3.4, 4.6]	$d=-0.31$, $p=.441$	$d=-0.05$, $p>.999$	$d=0.27$, $p=.704$	4.34 [0.8, 7.9]	6.32 [0.7, 12.0]	1.15 [-3.7, 6.0]	$d=-0.20$, $p>.999$	$d=0.31$, $p=.834$	$d=0.51$, $p=.447$
Basal-12 semanas	-2.13 [-7.1, 2.8]	2.00 [-2.2, 6.2]	2.84 [-1.1, 6.8]	$d=-0.35$, $p=.588$	$d=-0.40$, $p=.457$	$d=-0.07$, $p>.999$	4.08 [1.9, 6.3]	5.67 [1.4, 9.9]	-3.56 [-7.5, 0.3]	$d=-0.15$, $p>.999$	$d=0.74$, $p=.004$	$d=0.92$, $p=.004$
Basal-24 semanas	-4.72 [-11.2, 1.7]	-0.19 [-5.4, 5.1]	3.50 [-0.5, 7.5]	$d=-0.34$, $p=.616$	$d=-0.65$, $p=.133$	$d=-0.29$, $p=.877$	2.63 [-0.1, 5.4]	3.11 [-1.8, 8.1]	-1.97 [-6.3, 2.4]	$d=-0.05$, $p>.999$	$d=0.43$, $p=.215$	$d=0.50$, $p=.350$
Triglicéridos (mg/dl)												
Basal-6 semanas	-1.30 [-28.0, 25.4]	9.99 [-14.1, 34.1]	-4.89 [-28.5, 18.7]	$d=-0.15$, $p>.999$	$d=0.04$, $p>.999$	$d=0.19$, $p>.999$	7.49 [-11.8, 26.8]	11.85 [-17.5, 41.2]	50.37 [25.1, 75.7]	$d=-0.08$, $p>.999$	$d=-0.79$, $p=.015$	$d=-0.71$, $p=.113$
Basal-12 semanas	-9.16 [-38.4, 20.1]	3.66 [-21.5, 28.8]	21.75 [-1.8, 45.3]	$d=-0.18$, $p>.999$	$d=-0.40$, $p=.438$	$d=-0.24$, $p>.999$	0.64 [-10.7, 11.9]	8.79 [-14.1, 31.7]	10.33 [-10.0, 30.7]	$d=-0.15$, $p>.999$	$d=-0.18$, $p>.999$	$d=-0.03$, $p>.999$
Basal-24 semanas	-1.95 [-37.3, 33.4]	-7.55 [38.6, 23.5]	7.87 [15.9, 31.6]	$d=-0.07$, $p>.999$	$d=-0.14$, $p>.999$	$d=-0.20$, $p>.999$	12.74 [-1.6, 27.0]	29.24 [3, 55.5]	-4.61 [-27.1, 17.9]	$d=-0.30$, $p=.801$	$d=0.31$, $p=.544$	$d=0.64$, $p=.142$
Colesterol (mg/dl)												
Basal-6 semanas	7.56 [-5.0, 20.1]	14.92 [4.2, 25.7]	8.33 [-2.2, 18.8]	$d=-0.21$, $p=.881$	$d=-0.02$, $p>.999$	$d=0.19$, $p>.999$	9.36 [0.2, 18.5]	10.82 [-3.3, 24.9]	24.81 [12.5, 37.1]	$d=-0.06$, $p>.999$	$d=-0.59$, $p=.107$	$d=-0.52$, $p=.341$
Basal-12 semanas	13.78 [0.5, 27.1]	11.21 [0.2, 22.2]	6.59 [-3.9, 17.1]	$d=-0.08$, $p>.999$	$d=0.21$, $p>.999$	$d=0.14$, $p>.999$	6.52 [0.9, 12.1]	8.90 [-2.7, 20.5]	15.13 [4.9, 25.4]	$d=-0.09$, $p>.999$	$d=-0.33$, $p=.459$	$d=-0.24$, $p>.999$
Basal-24 semanas	10.74 [4.6, 20.1]	14.45 [1.4, 27.6]	11.96 [1.4, 22.5]	$d=0.11$, $p>.999$	$d=-0.04$, $p>.999$	$d=0.09$, $p>.999$	2.09 [-4.9, 9.1]	5.49 [-7.3, 18.3]	8.31 [-2.7, 19.3]	$d=-0.13$, $p>.999$	$d=-0.23$, $d=.981$	$d=-0.11$, $p>.999$
LDL colesterol (mg/dl)												
Basal-6 semanas	2.18 [-9.0, 13.3]	13.32 [3.5, 22.2]	5.58 [-3.4, 14.5]	$d=-0.38$, $p=.272$	$d=-0.11$, $p>.999$	$d=0.27$, $p=.842$	8.60 [1.9, 15.3]	4.18 [-6.9, 15.2]	15.45 [4.6, 26.3]	$d=0.24$, $p>.999$	$d=-0.37$, $p=.813$	$d=-0.61$, $p=.406$
Basal-12 semanas	9.99 [-2.0, 22.0]	13.05 [2.4, 23.7]	-0.92 [-9.9, 8.1]	$d=-0.12$, $p=.842$	$d=0.38$, $p=.616$	$d=0.50$, $p=.209$	6.07 [1.8, 10.3]	1.21 [-8.0, 10.4]	12.64 [4.6, 20.6]	$d=0.25$, $p>.999$	$d=-0.34$, $p=.476$	$d=-0.61$, $p=.186$
Basal-24 semanas	8.29 [-5.8, 22.4]	18.57 [5.8, 31.3]	7.60 [-1.6, 16.8]	$d=-0.36$, $p=.564$	$d=0.02$, $p>.999$	$d=0.40$, $p=.586$	1.94 [-3.3, 7.2]	-3.23 [-14.1, 7.6]	5.75 [-3.3, 14.8]	$d=-0.26$, $p>.999$	$d=-0.19$, $p>.999$	$d=-0.47$, $p=.588$
HDL colesterol (mg/dl)												
Basal-6 semanas	2.75 [-0.6, 6.1]	1.44 [-1.5, 4.4]	1.55 [-1.1, 4.2]	$d=0.15$, $p>.999$	$d=0.13$, $p>.999$	$d=-0.01$, $p>.999$	3.10 [-2.3, 8.6]	-0.02 [-8.4, 8.4]	-1.75 [-9.7, 6.2]	$d=0.20$, $p>.999$	$d=0.32$, $p=.917$	$d=0.12$, $p>.999$
Basal-12 semanas	3.14 [-0.4, 6.7]	-0.33 [-3.5, 2.8]	0.65 [-2.0, 3.3]	$d=0.43$, $p=.391$	$d=0.29$, $p=.955$	$d=-0.12$, $p>.999$	2.83 [-0.6, 6.3]	4.27 [-2.9, 11.4]	-0.70 [-6.9, 5.5]	$d=-0.09$, $p>.999$	$d=0.22$, $p>.999$	$d=0.33$, $p=.873$
Basal-24 semanas	1.76 [-2.5, 6.0]	-1.39 [-5.3, 2.5]	2.51 [-0.2, 5.2]	$d=0.35$, $p=.603$	$d=-0.09$, $p>.999$	$d=-0.46$, $p=.358$	3.31 [-1.0, 7.6]	-3.38 [-11.8, 5.1]	1.22 [-6.1, 8.5]	$d=0.41$, $p=.471$	$d=0.13$, $p>.999$	$d=-0.30$, $p>.999$
Insulina (UI/l)												
Basal-6 semanas	-1.41 [-6.7, 3.8]	1.38 [-3.5, 6.2]	2.00 [-3.3, 7.3]	$d=-0.20$, $p>.999$	$d=-0.20$, $p>.999$	$d=0.04$, $p>.999$	0.45 [-4.1, 5.0]	-0.63 [-12.0, 6.7]	1.43 [-5.4, 8.2]	$d=0.08$, $p>.999$	$d=-0.08$, $p>.999$	$d=-0.17$, $p>.999$
Basal-12 semanas	5.43 [-0.7, 11.6]	-1.08 [-6.3, 4.2]	6.10 [0.7, 11.5]	$d=-0.45$, $p=.279$	$d=-0.05$, $p>.999$	$d=-0.45$, $p=.201$	2.01 [-0.6, 4.6]	1.16 [-5.0, 7.3]	-1.80 [-7.0, 3.4]	$d=-0.07$, $p>.999$	$d=0.31$, $p=.615$	$d=0.23$, $p>.999$
Basal-24 semanas	-0.42 [-7.9, 7.1]	-0.71 [-7.1, 5.7]	1.66 [-3.8, 7.1]	$d=0.02$, $p>.999$	$d=-0.13$, $p>.999$	$d=-0.15$, $p>.999$	6.13 [2.7, 9.6]	1.16 [-7.0, 9.2]	-2.73 [-8.8, 3.4]	$d=0.37$, $p=.767$	$d=0.63$, $p=.03$	$d=0.30$, $p>.999$

Adultos							Niños y adolescentes					
	RIS N=35	OLZ N=42	QTP N=49	RIS vs OLZ	RIS vs QTP	OLZ vs QTP	RIS N=140	OLZ N=37	QTP N=44	RIS vs OLZ	RIS vs QTP	OLZ vs QTP
HOMA-IR												
Basal-6 semanas	-0.48 [-1.8, 0.9]	0.30 [-1.0, 1.6]	0.20 [-1.0, 1.4]	d=-0.21, p>.999	d=-0.18, p>.999	d=0.03, p>.999	0.37 [-0.8, 1.5]	-0.12 [-3.0, 2.8]	0.41 [-1.3, 2.2]	d=0.15, p>.999	d=-0.01, p>.999	d=-0.18, p>.999
Basal-12 semanas	0.95 [-0.6, 2.5]	-0.34 [-1.7, 1.0]	1.45 [0.3, 2.6]	d=0.36, p=.564	d=-0.13, p>.999	d=-0.49, p=.194	0.61 [-0.1, 1.3]	0.35 [-1.2, 1.9]	-0.51 [-1.8, 0.8]	d=0.08, p>.999	d=0.36, p=.432	d=0.28, p>.999
Basal-24 semanas	-0.68 [-2.7, 1.3]	-0.27 [-1.9, 1.3]	0.47 [-0.7, 1.7]	d=-0.11, p>.999	d=-0.31, p>.999	d=-0.20, p>.999	1.43 [0.5, 2.3]	0.24 [1.9, 2.3]	-0.79 [-2.3, 0.8]	d=0.35, p=.880	d=0.65, p=.038	d=0.33, p>.999
HbA_{1c}												
Basal-6 semanas	0.05 [-0.1, 0.2]	0.02 [-0.1, 0.1]	-0.09 [-0.2, 0.0]	d=0.11, p>.999	d=0.42, p=.443	d=0.32, p=.741	-0.04 [-0.1, 0.1]	-0.19 [-0.5, 0.1]	-0.10 [-0.3, 0.1]	d=0.51, p>.999	d=0.22, p>.999	d=-0.30, p>.999
Basal-12 semanas	0.03 [-0.1, 0.2]	-0.02 [-0.1, 0.1]	0.03 [-0.1, 0.1]	d=0.17, p>.999	d=0.01, p>.999	d=-0.15, p>.999	-0.02 [-0.1, 0.0]	-0.31 [-0.5, -0.1]	-0.07 [-0.2, 0.1]	d=1.02, p=.003	d=0.18, p>.999	d=-0.85, p=.049
Basal-24 semanas	0.00 [-0.2, 0.2]	0.09 [-0.0, 0.2]	0.18 [0.1, 0.3]	d=-0.27, p>.999	d=-0.56, p=.376	d=0.28, p>.999	0.04 [-0.0, 0.1]	-0.10 [-0.3, 0.1]	-0.01 [-0.1, 0.1]	d=0.47, p=.333	d=0.17, p>.999	d=-0.31, p>.999
Leptina												
Basal-6 semanas	1.97 [-0.7, 4.6]	4.60 [2.3, 6.9]	3.52 [1.3, 5.7]	d=-0.35, p=.285	d=-0.20, p>.999	d=0.15, p>.999	2.41 [-0.9, 5.8]	-5.67 [-16.5, 5.1]	6.26 [0.3, 12.2]	d=0.92, p=.478	d=-0.44, p=.751	d=-1.42, p=.157
Basal-12 semanas	1.02 [-1.8, 3.9]	5.04 [2.5, 7.6]	3.54 [1.3, 5.8]	d=-0.59, p=.082	d=-0.35, p=.640	d=0.21, p>.999	3.01 [0.6, 5.4]	14. [7.7, 20.8]	4.65 [-0.4, 9.7]	d=-1.22, p=.006	d=-0.18, p>.999	d=1.07, p=.061
Basal-24 semanas	2.67 [-0.8, 6.2]	6.55 [3.5, 9.6]	3.75 [1.4, 6.1]	d=-0.50 p=.156	d=-0.15, p>.999	d=0.38, p=.517	5.93 [2.9, 9.0]	8.99 [2.2, 15.8]	5.41 [0.1, 10.8]	d=-0.32 p>.999	d=0.05 p>.999	d=0.42 p>.999
Adiponectina												
Basal-6 semanas	1.30 [-0.0, 2.7]	-0.25 [-1.4, 0.9]	0.55 [-0.6, 1.7]	d=0.41, p=.147	d=0.19, p>.999	d=-0.21, p>.999	1.08 [-0.8, 3.0]	-	0.15 [-2.9, 3.2]	-	d=-0.19, p=.580	-
Basal-12 semanas	0.15 [-1.2, 1.5]	-1.45 [-2.7, 0.2]	-0.10 [-1.2, 1.0]	d=0.48, p=.172	d=0.07, p>.999	d=-0.38, p=.439	-0.20 [-1.5, 1.1]	-	1.70 [-0.7, 4.1]	-	d=-0.42, p=.172	-
Basal-24 semanas	0.33 [-1.2, 1.9]	-1.53 [-2.9, -0.1]	0.01 [-1.1, 1.2]	d=0.52, p=.110	d=0.09, p>.999	d=-0.44, p=.366	-2.35 [-4.2, -0.5]	-	0.10 [-2.6, 2.8]	-	d=-0.52 p=.120	-
TAD (mm Hg)												
Basal-6 semanas	0.25 [-1.5, 2.0]	3.80 [0.2, 7.4]	1.59 [-1.5, 4.7]	d=-0.39, p=.235	d=-0.15, p>.999	d=0.25, p>.999	-1.20 [-4.2, 1.9]	-0.66 [-3.4, 2.1]	-2.23 [-5.0, 0.6]	d=-0.06, p>.999	d=0.11, p>.999	d=0.17, p=.431
Basal-12 semanas	-0.26 [-2.0, 1.5]	-3.10 [-7.4, 1.2]	-1.59 [-5.2, 2.1]	d=0.33, p=.704	d=0.16, p>.999	d=-0.18, p>.999	-0.32 [-3.9, 3.2]	-2.00 [-4.9, 0.9]	-0.67 [-3.5, 2.2]	d=0.19, p>.999	d=0.04, p>.999	d=-0.15, p>.999
Basal-24 semanas	1.68 [-0.7, 4.0]	2.65 [-2.9, 8.2]	2.54 [-1.7, 6.8]	d=-0.11 p>.999	d=-0.09 p>.999	d=0.01 p>.999	0.62 [-3.9, 5.1]	0.59 [-3.1, 4.2]	-1.37 [-4.2, 1.5]	d=0.00 p>.999	d=0.22 p>.999	d=0.21 p=.981
TAS (mm Hg)												
Basal-6 semanas	-1.12 [-6.0, 3.8]	0.29 [-4.1, 4.7]	-4.41 [-9.0, 0.2]	d=-0.10, p>.999	d=0.21, p>.999	d=0.31, p=.431	0.51 [-1.9, 2.9]	2.83 [-2.2, 7.9]	-0.22 [-4.5, 4.1]	d=-0.18, p=.877	d=0.06, p>.999	d=0.25, p>.999
Basal-12 semanas	-1.85 [-7.7, 4.0]	-1.32 [-6.1, 3.5]	-3.96 [-8.6, 0.7]	d=-0.04, p>.999	d=0.14, p>.999	d=0.18, p>.999	0.97 [-1.5, 3.4]	-1.05 [-7.0, 4.9]	-5.53 [-10.5, -0.5]	d=0.17, p>.999	d=0.54, p=.071	d=0.38, p=.745
Basal-24 semanas	-0.20 [-7.6, 7.2]	0.77 [-5.3, 6.8]	-3.21 [-7.9, 1.5]	d=-0.06 p>.999	d=0.20 p>.999	d=0.26 p=.981	0.15 [-3.1, 3.4]	1.59 [-4.8, 8.0]	-2.08 [-7.8, 3.7]	d=-0.11 p>.999	d=0.17, p>.999	d=0.29, p>.999

Adultos							Niños y adolescentes					
	RIS N=35	OLZ N=42	QTP N=49	RIS vs OLZ	RIS vs QTP	OLZ vs QTP	RIS N=140	OLZ N=37	QTP N=44	RIS vs OLZ	RIS vs QTP	OLZ vs QTP
Frecuencia cardíaca (lpm)												
Basal-6 semanas	0.02 [-4.6, 4.6]	2.38 [-1.5, 6.2]	-2.98 [-6.9, 1.0]	d=-0.18, p>.999	d=0.22, p>.999	d=0.41, p=.168	2.85 [-3.6, 9.3]	3.67 [-11.2, 18.5]	5.64 [-3.3, 14.6]	d=-0.05, p>.999	d=-0.18, p>.999	d=-0.13, p>.999
Basal-12 semanas	1.00 [-4.1, 6.1]	0.76 [-3.4, 4.9]	-3.13 [-7.1, 0.8]	d=0.02, p>.999	d=0.32, p=.748	d=0.31, p=.604	-2.77 [-7.3, 1.8]	-0.60 [-10.4, 9.2]	2.10 [-6.1, 10.3]	d=-0.13, p>.999	d=-0.28, p=.910	d=-0.17 p>.999
Basal-24 semanas	1.17 [-5.0, 7.4]	2.19 [-2.9, 7.3]	-3.33 [-7.3, 0.6]	d=-0.08 p>.999	d=0.35 p=.787	d=0.43 p=.321	-2.90 [-8.5, 2.7]	-2.56 [-14.0, 8.9]	0.16 [-8.3, 8.7]	d=-0.02 p>.999	d=-0.18 p>.999	d=-0.16 p>.999

Las diferencias en los cambios longitudinales por antipsicótico se basan en modelos lineales mixtos con el incremento en las variables antropométricas, metabólicas y cardiovasculares como variable dependiente, antipsicótico, tiempo y sexo como variables fijas, sujeto como variable aleatoria y valor basal del parámetro basal ajustado, edad y covariables asociadas de forma significativa con la variable dependiente en los análisis bivariantes como covariables. Se introduce además la interacción entre antipsicótico y tiempo en el modelo.

Tabla Suplementaria 14: Diferencias por antipsicótico en la incidencia de complicaciones metabólicas en pacientes adultos tratados con risperidona, olanzapina, y quetiapina

	Adultos									
	RIS N=35	OLZ N=42	QTP N=49	Efecto del AP	RIS vs OLZ		RIS vs QTP		OLZ vs QTP	
					aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]
Incremento Z significativo										
6 semanas	7 (20.0%)	12 (30.0%)	3 (6.3%)	<i>Wald</i> $\chi^2=11.04$ <i>p=.004</i>	0.39 [0.16, 0.97] <i>p=.039</i>	0.44 [0.11, 1.73], <i>p=.448</i>	1.39 [0.37, 5.30] <i>p>.999</i>	1.36 [0.19, 9.82], <i>p>.999</i>	3.54 [1.11, 11.28] <i>p=.027</i>	3.10 [0.49, 19.47], <i>p=.421</i>
12 semanas	7 (29.2%)	18 (52.9%)	4 (9.3%)			0.28 [0.06, 1.24], <i>p=.121</i>		1.28 [0.18, 9.21], <i>p>.999</i>		4.65 [0.84, 25.76], <i>p=.095</i>
24 semanas	12 (57.1%)	20 (71.4%)	8 (21.1%)			0.51 [0.10, 2.69], <i>p=.992</i>		1.56 [0.24, 9.93], <i>p>.999</i>		3.07 [0.56, 16.70], <i>p=.340</i>
Sobrepeso										
6 semanas	3 (10.7%)	8 (27.6%)	1 (5.0%)	<i>Wald</i> $\chi^2=13.94$ <i>p=.001</i>	0.42 [0.11, 1.53] <i>p=.323</i>	0.20 [0.02, 1.77], <i>p>.230</i>	7.98 [0.86, 74.32] <i>p=.078</i>	3.74 [0.13, 110.81], <i>p>.999</i>	19.19 [2.62, 140.53] <i>p=.001</i>	19.00 [0.80, 449.89], <i>p=.078</i>
12 semanas	6 (31.6%)	10 (43.5%)	2 (11.8%)			0.52 [0.06, 4.37], <i>p>.999</i>		10.62 [0.58, 195.48], <i>p=.156</i>		20.34 [1.31, 316.32], <i>p=.026</i>
24 semanas	8 (50.0%)	10 (50.0%)	3 (18.8%)			0.70 [0.08, 6.28], <i>p>.999</i>		12.77 [0.60, 270.45], <i>p=.137</i>		18.30 [1.17, 185.95], <i>p=.034</i>
Obesidad										
6 semanas	0 (0.0%)	3 (7.7%)	3 (7.7%)	<i>Wald</i> $\chi^2=0.23$ <i>p=.893^I</i>	1.36 [0.07, 27.57] <i>p>.999^I</i>	-	0.91 [0.03, 23.85] <i>p>.999^I</i>	-	0.67, [0.08, 5.71] <i>p>.999^I</i>	0.96 [0.06, 15.21], <i>p>.999</i>
12 semanas	0 (0.0%)	4 (12.1%)	2 (5.9%)			-		-		0.71 [0.03, 19.26], <i>p>.999</i>
24 semanas	2 (11.8%)	2 (7.4%)	3 (9.4%)			18.58 [0.16, 2184.85], <i>p=.427</i>		1.22 [0.02, 91.83], <i>p>.999</i>		0.07 [0.00, 8.86], <i>p=.552</i>
Obesidad abdominal										
6 semanas	1 (3.6%)	2 (6.3%)	1 (4.5%)	<i>Wald</i> $\chi^2=6.41$ <i>p=.041^I</i>	0.12 [0.02, 0.90] <i>p=.035^I</i>	0.60 [0.03, 12.88], <i>p>.999</i>	0.15 [0.01, 2.18] <i>p=.269^I</i>	0.56 [0.01, 21.43], <i>p>.999</i>	1.27 [0.20, 8.01], <i>p>.999^I</i>	0.94 [0.04, 22.89], <i>p>.999</i>
12 semanas	0 (0.0%)	5 (18.5%)	2 (11.1%)			-		-		1.15 [0.09, 15.15], <i>p>.999</i>
24 semanas	1 (6.7%)	6 (27.3%)	2 (11.1%)			0.11 [0.01, 2.10], <i>p=.219</i>		0.17 [0.00, 8.29], <i>p=.816</i>		1.52 [0.09, 25.35], <i>p>.999</i>
Hiperglucemia										
6 semanas	0 (0.0%)	4 (10.5%)	4 (11.1%)	<i>Wald</i> $\chi^2=1.03$ <i>p=.598</i>	1.19 [0.03, 50.23] <i>p>.999^I</i>	-	3.19 [0.04, 250.05] <i>p>.999^I</i>	-	2.69 [0.25, 28.57] <i>p=.947^I</i>	5.14 [0.25, 104.74], <i>p=.581</i>
12 semanas	1 (4.5%)	2 (6.5%)	3 (8.6%)			10.36 [0.05, 2067.22], <i>p=.872</i>		29.81 [0.13, 6621.26], <i>p=.398</i>		2.88 [0.07, 126.30], <i>p>.999</i>
24 semanas	0 (0.0%)	1 (3.7%)	4 (13.3%)			-		-		0.49 [0.01, 47.89], <i>p>.999</i>
Diabetes										
6 semanas	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	-	-
12 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)			-		-		-
24 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.7%)			-		-		-
Resistencia a la insulín										
6 semanas	2 (6.1%)	1 (3.6%)	4 (12.5%)	<i>Wald</i> $\chi^2=2.39$ <i>p=.302^I</i>	0.44 [0.02, 9.18] <i>p>.999^I</i>	0.53 [0.01, 30.83], <i>p>.999</i>	0.15 [0.01, 3.17] <i>p=.414^I</i>	0.53 [0.01, 21.84], <i>p>.999</i>	0.35 [0.03, 4.26] <i>p=.938^I</i>	1.01 [0.03, 31.16], <i>p>.999</i>
12 semanas	1 (4.8%)	1 (4.2%)	9 (29.0%)			0.24 [0.00, 24.75], <i>p>.999</i>		0.09 [0.00, 4.27], <i>p=.404</i>		0.37 [0.01, 10.06], <i>p>.999</i>
24 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (11.5%)			-		-		-
Hipertrigliceridemia										
6 semanas	4 (13.8%)	6 (18.2%)	3 (10.0%)	<i>Wald</i> $\chi^2=0.11$ <i>p=.947</i>	0.85 [0.16, 4.40] <i>p>.999</i>	0.75 [0.11, 5.12], <i>p>.999</i>	0.78 [0.11, 5.44] <i>p>.999</i>	3.25 [0.29, 36.50], <i>p=.730</i>	0.91 [0.13, 6.41] <i>p>.999</i>	4.32 [0.47, 39.53], <i>p=.340</i>
12 semanas	2 (10.0%)	4 (16.0%)	8 (28.6%)			0.36 [0.01, 9.04], <i>p>.999</i>		0.14 [0.01, 3.40], <i>p=.426</i>		0.40 [0.03, 4.56], <i>p>.999</i>
24 semanas	4 (23.5%)	4 (19.0%)	4 (16.0%)			2.27 [0.12, 41.41], <i>p>.999</i>		1.00 [0.06, 16.39], <i>p>.999</i>		0.44 [0.01, 13.67], <i>p>.999</i>
Hipercolesterolemia										
6 semanas	7 (24.1%)	8 (27.6%)	4 (21.1%)	<i>Wald</i> $\chi^2=3.51$ <i>p=.173</i>	1.27 [0.44, 3.62] <i>p>.999</i>	1.02 [0.54, 1.95], <i>p>.999</i>	3.17 [0.72, 13.89] <i>p=.184</i>	1.22 [0.54, 2.73], <i>p>.999</i>	2.51 [0.57, 11.06] <i>p=.451</i>	1.19 [0.54, 2.66], <i>p>.999</i>
12 semanas	7 (35.0%)	4 (19.0%)	4 (23.5%)			1.20 [0.56, 2.57], <i>p>.999</i>		1.33 [0.54, 3.30], <i>p>.999</i>		1.11 [0.46, 2.69], <i>p>.999</i>
24 semanas	4 (25.0%)	7 (38.9%)	4 (22.2%)			0.91 [0.40, 2.11], <i>p>.999</i>		1.17 [0.45, 3.06], <i>p>.999</i>		1.28 [0.49, 3.39], <i>p>.999</i>

Adultos										
	RIS N=35	OLZ N=42	QTP N=49	Efecto del AP	RIS vs OLZ		RIS vs QTP		OLZ vs QTP	
					aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]
HDL colesterol bajo										
6 semanas	3 (12.5%)	3 (14.3%)	2 (7.7%)	Wald	0.18 [0.02, 1.96]	4.99 [0.11, 232.09], p=.948	0.99 [0.05, 18.59] p>.999 ^I	3.51 [0.10, 128.42], p>.999	4.93 [0.46, 52.91] p=.322	0.70 [0.02, 24.52], p>.999
12 semanas	0 (0.0%)	5 (29.4%)	2 (8.7%)	$\chi^2=6.58$, p=.037 ^I	p=.261 ^I	-	-	-	-	5.67 [0.16, 195.62], p=.723
24 semanas	0 (0.0%)	5 (35.7%)	2 (9.5%)			-	-	-	-	30.08 [0.44, 2065.06], p=.162
Dislipemia										
6 semanas	7 (41.2%)	4 (30.8%)	2 (33.3%)	Wald	0.74 [0.12, 4.75] p>.999	4.17 [0.21, 82.47], p=.757 0.63 [0.04, 11.42], p=>.999	3.52 [0.28, 43.90] p=.698 ^I	2.40 [0.14, 41.32], p>.999	3.59 [0.23, 55.97] p=.796 ^I	0.58 [0.01, 25.58], p>.999
12 semanas	3 (25.0%)	3 (30.0%)	0 (0.0%)	$\chi^2=1.49$ p=.475 ^I	0.98 [0.19, 5.15] p>.999 ^I	0.15 [0.00, 5.98], p=.663	-	-	-	-
24 semanas	3 (42.9%)	5 (55.6%)	1 (25.0%)					3.26 [0.04, 246.59], p>.999		21.19 [0.17, 2591.56], p=.385
Hipertensión										
6 semanas	4 (14.3%)	3 (12.5%)	5 (16.7%)	Wald	0.70 [0.16, 3.12]	1.63 [0.20, 13.24], p>.999	1.37 [0.22, 8.68] p>.999	2.92 [0.32, 26.38], p=.729	1.95 [0.38, 9.92] p=.983	1.79 [0.19, 16.52], p>.999
12 semanas	1 (5.6%)	3 (17.6%)	6 (26.1%)	$\chi^2=1.05$, p=.595	p>.999	0.41 [0.02, 8.95], p>.999		0.84 [0.04, 19.49], p>.999		2.03 [0.18, 22.53], p>.999
24 semanas	3 (20.0%)	4 (30.8%)	8 (34.8%)			0.52 [0.05, 5.19], p>.999		1.04 [0.09, 12.70], p>.999		2.02 [0.18, 23.35], p>.999
Síndrome metabólico										
6 semanas	0 (0.0%)	2 (6.1%)	3 (11.1%)	Wald	0.05 [0.00, 3.10]	-	0.25 [0.00, 13.70] p>.999 ^I	-	4.63 [0.64, 33.45] p=.190 ^I	3.62 [0.23, 56.67], p=.787
12 semanas	0 (0.0%)	2 (7.4%)	4 (15.4%)	$\chi^2=5.08$, p=.079 ^I	p=.252 ^I	-		-		3.17 [0.21, 48.54], p=.933
24 semanas	1 (5.9%)	2 (9.1%)	1 (4.3%)			0.16 [0.00, 12.23], p=.922		4.02 [0.03, 488.71], p>.999		25.85 [0.58, 1154.83], p=.121

Las diferencias en los cambios longitudinales por antipsicótico se basan en modelos de ecuaciones de estimación generalizada con la complicación metabólica como variable dependiente, antipsicótico, tiempo y sexo como variables fijas, valor basal del parámetro que define la complicación metabólica ajustado por grupo de edad y sexo, edad, dosis acumulada de antipsicótico y covariables asociadas de forma significativa con la variable dependiente en los análisis bivariantes como covariables. Se introduce además el efecto de la interacción entre antipsicótico y tiempo. Los análisis de obesidad incluyen la variable sobrepeso basal. Se aplica una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples a las comparaciones post-hoc entre antipsicóticos en cada visita. ^IBasado en el modelo que no incluye la interacción entre caso y tiempo.

Tabla Suplementaria 15: Diferencias por antipsicótico en la incidencia de complicaciones metabólicas en pacientes pediátricos tratados con risperidona, olanzapina, y quetiapina (análisis ajustados por covariables)

Niños y adolescents										
	RIS N=140	OLZ N=37	QTP N=44	Efecto del AP	RIS vs OLZ		RIS vs QTP		OLZ vs QTP	
					aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]
Incremento z-IMC significativo										
6 semanas	26 (21.3%)	15 (46.9%)	10 (27.8%)	<i>Wald</i> $\chi^2=17.15$ <i>p</i> <.001	0.22 [0.08, 0.62] <i>p</i> =.001	0.36 [0.13, 1.01], <i>p</i> =.055	1.52 [0.77, 3.00] <i>p</i> =.428	0.88 [0.30, 2.59], <i>p</i> >.999	6.83 [2.24, 20.78] <i>p</i> <.001	2.43 [0.69, 8.58] <i>p</i> =.276
12 semanas	44 (43.6%)	20 (80.0%)	13 (44.8%)			0.25 [0.07, 0.96] , <i>p</i> =.041		1.30 [0.45, 3.80], <i>p</i> >.999		5.13 [1.13, 23.41] , <i>p</i> =.030
24 semanas	37 (55.2%)	15 (93.8%)	10 (41.7%)			0.12 [0.01, 1.58], <i>p</i> =.146		3.05 [0.86, 10.79], <i>p</i> =.103		25.51 [1.72, 377.49] , <i>p</i> =.012
Sobrepeso										
6 semanas	6 (5.8%)	2 (7.4%)	3 (8.8%)	<i>Wald</i> $\chi^2=10.51$ <i>p</i> =.005	0.06 [0.01, 0.52] <i>p</i> =.005	0.12 [0.01, 1.69], <i>p</i> =.162	0.15 [0.02, 1.03] <i>p</i> =.056	0.09 [0.01, 1.15], <i>p</i> =.070	2.34 [0.33, 16.75] <i>p</i> =.898	0.76 [0.04, 12.96], <i>p</i> >.999
12 semanas	6 (7.2%)	3 (13.6%)	3 (11.5%)			0.05 [0.00, 1.09], <i>p</i> =.060		0.15 [0.01, 2.59], <i>p</i> =.335		3.08 [0.11, 88.11], <i>p</i> >.999
24 semanas	9 (16.4%)	4 (33.3%)	3 (13.6%)			0.04 [0.00, 1.11], <i>p</i> =.061		0.23 [0.01, 4.83], <i>p</i> =.752		5.52 [0.15, 204.57], <i>p</i> =.772
Obesidad										
6 semanas	3 (2.6%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	<i>Wald</i> $\chi^2=1.55$ <i>p</i> =.461	0.42 [0.06, 2.77] <i>p</i> =.800 ^I	0.22 [0.01, 8.82] <i>p</i> =.985	2.83 [0.21, 37.92] >.999 ^I	-	6.83 [0.39, 119.22] >.999 ^I	-
12 semanas	9 (9.7%)	3 (12.0%)	1 (3.4%)			0.34 [0.01, 9.11], <i>p</i> >.999		10.82 [0.13, 878.16], <i>p</i> =.585		31.51 [0.18, 5582.55], <i>p</i> =.332
24 semanas	7 (11.7%)	5 (31.3%)	2 (8.3%)			0.54 [0.03, 9.95], <i>p</i> >.999		0.81 [0.03, 19.89], <i>p</i> >.999		1.50 [0.04, 51.31], <i>p</i> >.999
Obesidad abdominal										
6 semanas	15 (20.8%)	2 (13.3%)	4 (16.7%)	<i>Wald</i> $\chi^2=0.69$ <i>p</i> =.708	1.36 [0.19, 9.86] <i>p</i> >.999 ^I	-	1.59 [0.42, 6.06] <i>p</i> >.999	0.44 [0.19, 11.00], <i>p</i> >.999	1.17 [0.15, 9.41] <i>p</i> >.999 ^I	-
12 semanas	20 (29.9%)	5 (35.7%)	2 (10.0%)			-		2.06 [0.21, 20.13], <i>p</i> >.999		-
24 semanas	16 (35.6%)	6 (85.7%)	4 (25.05%)			-		1.36 [0.16, 11.20], <i>p</i> >.999		-
Hiperglucemia										
6 semanas	1 (3.1%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	<i>Wald</i> $\chi^2=0.12$ <i>p</i> =.942 ^I	1.49 [0.09, 23.27] <i>p</i> >.999 ^I	0.36 [0.01, 12.78], <i>p</i> >.999	-	-	-	-
12 semanas	4 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)			-		-		-
24 semanas	2 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)			-		-		-
Diabetes										
6 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	-	-
12 semanas	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)			-		-		-
24 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)			-		-		-
Resistencia a la insulina										
6 semanas	3 (10.7%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	<i>Wald</i> $\chi^2=2.29$ <i>p</i> =.318 ^I	0.85 [0.20, 3.58] <i>p</i> >.999 ^I	-	2.66 [0.50, 14.02] <i>p</i> =.479 ^I	0.66 [0.05, 8.20], <i>p</i> >.999	3.12 [0.44, 22.35] <i>p</i> =.500 ^I	-
12 semanas	9 (11.7%)	4 (23.5%)	1 (5.0%)			0.65 [0.09, 4.48], <i>p</i> >.999		2.76 [0.18, 42.98], <i>p</i> >.999		4.27 [0.21, 87.14], <i>p</i> =.749
24 semanas	9 (16.7%)	3 (33.3%)	0 (0.0%)			0.87 [0.09, 8.87], <i>p</i> >.999		-		-
Hipertrigliceridemia										
6 semanas	3 (10.7%)	2 (16.7%)	8 (50.0%)	<i>Wald</i> $\chi^2=4.97$ <i>p</i> =.083	0.43 [0.12, 1.52] <i>p</i> =.331	0.33 [0.02, 4.57], <i>p</i> =.946	0.33 [0.09, 1.18] <i>p</i> =.112	0.06 [0.01, 0.62] , <i>p</i> =.012	0.77 [0.20, 3.00] <i>p</i> >.999	0.17 [0.01, 2.17], <i>p</i> =.291
12 semanas	12 (14.5%)	6 (30.0%)	5 (20.8%)			0.48 [0.09, 2.61], <i>p</i> =.893		0.46 [0.09, 2.48], <i>p</i> =.819		0.97 [0.14, 6.52], <i>p</i> >.999
24 semanas	8 (13.8%)	3 (23.1%)	2 (11.8%)			0.50 [0.06, 3.95], <i>p</i> >.999		1.33 [0.14, 12.66], <i>p</i> >.999		2.64 [0.19, 35.91], <i>p</i> >.999
Hipercolesterolemia										
6 semanas	8 (26.7%)	2 (18.2%)	7 (38.9%)	<i>Wald</i> $\chi^2=2.63$ <i>p</i> =.269	0.81 [0.25, 2.64], <i>p</i> >.999	1.69 [0.16, 18.10], <i>p</i> >.999	0.51 [0.19, 1.38], <i>p</i> =.316	0.27 [0.04, 1.70], <i>p</i> =.271	0.63 [0.17, 2.30], <i>p</i> >.999	0.16 [0.01, 2.04], <i>p</i> =.256
12 semanas	27 (31.0%)	6 (30.0%)	7 (28.0%)			1.11 [0.22, 5.61], <i>p</i> >.999		0.60 [0.14, 2.57], <i>p</i> >.999		0.54 [0.08, 3.55], <i>p</i> >.999
24 semanas	15 (25.0%)	5 (41.7%)	5 (23.8%)			0.28 [0.04, 1.96], <i>p</i> =.350		0.80 [0.16, 4.04], <i>p</i> >.999		2.86 [0.32, 25.77], <i>p</i> =.757
HDL colesterol bajo										
6 semanas	4 (15.4%)	1 (10.0%)	1 (7.1%)	<i>Wald</i> $\chi^2=0.24$ <i>p</i> =.885	1.14 [0.10, 13.29] <i>p</i> >.999 ^I	1.12 [0.02, 50.33], <i>p</i> >.999	1.63 [0.15, 17.09] <i>p</i> >.999 ^I	1.21 [0.04, 36.16], <i>p</i> >.999	1.42 [0.07, 28.84] <i>p</i> >.999 ^I	1.09 [0.01, 92.29], <i>p</i> >.999
12 semanas	5 (6.8%)	1 (5.3%)	2 (9.1%)			-		1.43 [0.05, 40.96], <i>p</i> >.999		-
24 semanas	3 (6.0%)	1 (7.7%)	1 (5.9%)			0.20 [0.01, 7.60], <i>p</i> =.879		-		-
Dislipemia										
6 semanas	7 (30.4%)	3 (42.9%)	8 (57.1%)	<i>Wald</i> $\chi^2=1.37$ <i>p</i> =.505	0.61 [0.14, 2.62] <i>p</i> >.999	0.48 [0.04, 6.28], <i>p</i> >.999	0.56 [0.16, 2.00] <i>p</i> =.835	0.21 [0.02, 2.03], <i>p</i> =.300	0.92 [0.20, 4.27] <i>p</i> >.999	0.44 [0.03, 6.98], <i>p</i> >.999
12 semanas	28 (45.2%)	8 (47.1%)	10 (52.6%)			1.33 [0.20, 8.94], <i>p</i> >.999		0.69 [0.12, 4.04], <i>p</i> >.999		0.52 [0.06, 4.64], <i>p</i> >.999
24 semanas	15 (35.7%)	4 (44.4%)	5 (33.3%)			0.36 [0.03, 4.53], <i>p</i> >.999		1.23 [0.14, 10.56], <i>p</i> >.999		3.42 [0.17, 68.47], <i>p</i> =.979

Niños y adolescents										
	RIS N=140	OLZ N=37	QTP N=44	Efecto del AP	RIS vs OLZ		RIS vs QTP		OLZ vs QTP	
					aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]	aOR [95% CI]
Hipertensión arterial										
6 semanas	9 (8.5%)	1 (5.3%)	3 (9.4%)	Wald	3.11 [0.24, 39.62]	0.76 [0.05, 12.59], p>.999	1.28 [0.35, 4.62]	0.55 [0.08, 3.70], p>.999	0.41 [0.03, 6.10]	0.73 [0.04, 14.22], p>.999
12 semanas	10 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	$\chi^2=1.24$	p=.859 ^I	-	p>.999 ^I	-	p>.999 ^I	-
24 semanas	5 (8.6%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)	p=.538 ^I		-		0.83 [0.10, 6.85], p>.999		-
Síndrome metabólico										
6 semanas	1 (3.4%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	Wald	2.01 [0.12, 32.74]	-	0.95 [0.09, 9.84]	0.30 [0.01, 14.18], p>.999	0.47 [0.02, 11.55]	-
12 semanas	4 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	$\chi^2=0.40$	p>.999 ^I	-	p>.999 ^I	-	p>.999 ^I	-
24 semanas	1 (5.2%)	1 (7.1%)	1 (4.8%)	p=.819 ^I		0.84 [0.04, 19.73], p>.999		0.64 [0.02, 17.18], p>.999		0.76 [0.02, 35.69], p>.999
“En riesgo para la salud”										
6 semanas	5 (4.9%)	4 (13.8%)	0 (0.0%)	Wald	0.27 [0.03, 2.29]	0.23 [0.01, 4.88], p=.744	0.59 [0.06, 5.52]	-	2.17 [0.16, 28.64]	-
12 semanas	9 (10.1%)	2 (9.5%)	2 (8.0%)	$\chi^2=2.15$	p=.432 ^I	0.41 [0.01, 33.43], p>.999	p>.999 ^I	0.49 [0.01, 17.00], p>.999	p>.999 ^I	1.19 [0.01, 189.13], p>.999
24 semanas	8 (13.8%)	4 (28.6%)	3 (13.6%)	p=.341 ^I		0.32 [0.01, 8.80], p>.999		0.31 [0.01, 7.10], p>.999		0.94 [0.02, 55.06], p>.999

Las diferencias en los cambios longitudinales por antipsicótico se basan en modelos de ecuaciones de estimación generalizada con la complicación metabólica como variable dependiente, antipsicótico, tiempo y sexo como variables fijas, valor basal del parámetro que define la complicación metabólica ajustado por grupo de edad y sexo, edad, dosis acumulada de antipsicótico y covariables asociadas de forma significativa con la variable dependiente en los análisis bivariantes como covariables. Se introduce además el efecto de la interacción entre antipsicótico y tiempo. Los análisis de obesidad incluyen la variable sobrepeso basal. Se aplica una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples a las comparaciones post-hoc entre antipsicóticos en cada visita. ^IBasado en el modelo que no incluye la interacción entre antipsicótico y tiempo.

Tabla Suplementaria 16: Diferencias por grupo de edad en los cambios longitudinales en parámetros antropométricos, metabólicos y cardiovasculares en pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación (valores ajustados)

	Todos los ASG			Risperidona			Olanzapina			Quetiapina		
	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños
IMC z-scores												
Basal-6 semanas	0.27 [0.2, 0.3]	0.35 [0.3, 0.4]	$d=-0.18$, $p=.097$	0.21 [0.0, 0.4]	0.34 [0.3, 0.4]	$d=-0.25$, $p=.181$	0.43 [0.3, 0.6]	0.45 [0.3, 0.6]	$d=-0.06$, $p=.785$	0.18 [0.1, 0.3]	0.34 [0.2, 0.5]	$d=-0.38$, $p=.110$
Basal-12 semanas	0.28 [0.2, 0.4]	0.51 [0.4, 0.6]	$d=-0.54$, $p<.001$	0.26 [0.1, 0.4]	0.46 [0.4, 0.6]	$d=-0.46$, $p=.050$	0.50 [0.4, 0.6]	0.85 [0.7, 1.0]	$d=-0.88$, $p=.001$	0.15 [0.0, 0.3]	0.40 [0.3, 0.5]	$d=-0.62$, $p=.019$
Basal-24 semanas	0.39 [0.3, 0.5]	0.58 [0.5, 0.7]	$d=-0.43$, $p=.002$	0.35 [0.2, 0.6]	0.53 [0.4, 0.6]	$d=-0.39$, $p=.115$	0.68 [0.5, 0.8]	1.14 [0.9, 1.3]	$d=-1.10$, $p<.001$	0.25 [0.1, 0.4]	0.43 [0.3, 0.6]	$d=-0.46$, $p=.109$
Peso												
Basal-6 semanas	2.85 [2.1, 3.6]	3.68 [3.1, 4.3]	$d=-0.19$, $p=.088$	2.53 [1.0, 4.0]	3.67 [2.9, 4.5]	$d=-0.25$, $p=.177$	4.35 [2.8, 5.9]	4.16 [2.2, 6.1]	$d=0.04$, $p=.863$	1.74 [0.5, 3.0]	3.26 [1.9, 4.6]	$d=-0.36$, $p=.132$
Basal-12 semanas	3.25 [2.4, 4.0]	5.57 [4.9, 6.2]	$d=-0.57$, $p=.002$	3.41 [1.8, 5.0]	5.25 [4.5, 6.0]	$d=-0.46$, $p=.050$	5.34 [3.7, 6.9]	8.34 [6.4, 10.3]	$d=-0.64$, $p=.009$	1.71 [0.4, 3.0]	4.39 [3.0, 5.8]	$d=-0.66$, $p=.012$
Basal-24 semanas	3.79 [2.9, 4.6]	6.77 [6.0, 7.6]	$d=-0.72$, $p<.001$	3.68 [1.9, 5.5]	6.64 [5.6, 7.6]	$d=-0.71$, $p=.004$	6.37 [4.5, 8.3]	10.76 [8.5, 13.0]	$d=-0.93$, $p=.001$	1.97 [0.7, 3.3]	5.13 [3.4, 6.8]	$d=-0.78$, $p=.007$
IMC												
Basal-6 semanas	1.00 [0.7, 1.3]	1.20 [1.0, 1.4]	$d=-0.12$, $p=.263$	0.83 [0.3, 1.4]	1.18 [0.9, 1.5]	$d=-0.21$, $p=.264$	1.51 [0.9, 2.1]	1.36 [0.7, 2.1]	$d=0.08$, $p=.715$	0.62 [0.2, 1.1]	1.12 [0.7, 1.6]	$d=0.34$, $p=.155$
Basal-12 semanas	1.16 [0.9, 1.5]	1.78 [1.5, 2.0]	$d=-0.41$, $p=.002$	1.17 [0.6, 1.8]	1.66 [1.4, 2.0]	$d=-0.33$, $p=.161$	1.93 [1.4, 2.5]	2.78 [2.1, 3.5]	$d=-0.51$, $p=.039$	0.62 [0.2, 1.1]	1.38 [0.9, 1.9]	$d=-0.54$, $p=.040$
Basal-24 semanas	1.35 [1.0, 1.7]	2.13 [1.8, 2.4]	$d=-0.51$, $p<.001$	1.28 [0.6, 2.0]	2.04 [1.7, 2.4]	$d=-0.49$, $p=.045$	2.44 [1.8, 3.1]	3.88 [3.1, 4.7]	$d=-0.85$, $p=.002$	0.70 [0.2, 1.2]	1.62 [1.0, 2.2]	$d=-0.64$, $p=.024$
Perímetro abdominal (cm)												
Basal-6 semanas	2.41 [1.6, 3.2]	3.37 [2.6, 4.2]	$d=-0.20$, $p=.099$	1.34 [-0.4, 3.1]	3.83 [2.8, 4.8]	$d=-0.49$, $p=.014$	2.65 [1.1, 4.2]	1.38 [-1.3, 4.1]	$d=0.26$, $p=.385$	1.81 [0.4, 3.3]	2.59 [0.8, 4.3]	$d=-0.16$, $p=.523$
Basal-12 semanas	2.80 [1.9, 3.7+]	4.86 [4.0, 5.7]	$d=-0.46$, $p=.001$	1.65 [-0.3, 3.6]	5.50 [4.5, 6.5]	$d=-0.84$, $p=.001$	4.88 [3.4, 6.4]	6.48 [3.7, 9.2]	$d=-0.36$, $p=.312$	1.70 [0.2, 3.2]	2.53 [0.6, 4.5]	$d=-0.18$, $p=.527$
Basal-24 semanas	3.26 [2.3, 4.2]	5.79 [4.7, 6.9]	$d=-0.55$, $p<.001$	2.69 [0.5, 4.8]	6.46 [5.2, 7.7]	$d=-0.79$, $p=.003$	7.03 [5.0, 9.0]	14.02 [9.6, 18.4]	$d=-1.36$, $p=.003$	1.41 [-0.1, 2.9]	2.98 [0.5, 5.5]	$d=-0.35$, $p=.290$
Perímetro abdominal z-score												
Basal-6 semanas	0.22 [0.1, 0.3]	0.43 [0.3, 0.5]	$d=-0.33$, $p=.005$	0.07 [-0.2, 0.3]	0.51 [0.4, 0.7]	$d=-0.58$, $p=.005$	0.23 [0.1, 0.4]	0.26 [0.0, 0.5]	$d=-0.04$, $p=.888$	0.19 [0.0, 0.4]	0.42 [0.2, 0.6]	$d=-0.39$, $p=.112$
Basal-12 semanas	0.21 [0.1, 0.3]	0.64 [0.5, 0.7]	$d=-0.71$, $p<.001$	0.02 [-0.3, 0.3]	0.75 [0.6, 0.9]	$d=-1.07$, $p<.001$	0.41 [0.2, 0.6]	0.83 [0.5, 1.1]	$d=-0.88$, $p=.017$	0.16 [0.0, 0.3]	0.33 [0.1, 0.6]	$d=-0.30$, $p=.279$
Basal-24 semanas	0.25 [0.1, 0.4]	0.71 [0.6, 0.8]	$d=-0.74$, $p<.001$	0.12 [-0.2, 0.4]	0.79 [0.6, 1.0]	$d=-0.94$, $p<.001$	0.65 [0.4, 0.9]	2.07 [1.6, 2.6]	$d=-2.07$, $p<.001$	0.11 [-0.1, 0.3]	0.33 [0.0, 0.6]	$d=-0.38$, $p=.231$
Glucosa (mg/dl)												
Basal-6 semanas	2.14 [-0.8, 5.0]	1.27 [-0.7, 3.3]	$d=-0.08$, $p=.617$	-0.10 [-3.8, 3.6]	4.02 [0.5, 7.6]	$d=-0.39$, $p=.101$	4.40 [1.1, 7.7]	4.13 [-1.4, 9.6]	$d=0.03$, $p=.928$	-0.49 [-4.5, 3.6]	-0.56 [-7.9, 6.8]	$d=0.0$, $p=.988$
Basal-12 semanas	1.95 [0.1, 3.8]	1.64 [-0.5, 3.8]	$d=-0.03$, $p=.836$	-2.00 [-6.1, 2.1]	4.65 [2.5, 6.8]	$d=-0.64$, $p=.006$	3.46 [0.2, 6.7]	5.82 [1.9, 9.8]	$d=-0.26$, $p=.364$	1.90 [-2.1, 5.9]	-6.41 [-11.9, -0.9]	$d=0.63$, $p=.022$
Basal-24 semanas	2.51 [0.1, 4.9]	0.29 [-2.1, 2.6]	$d=-0.20$, $p=.179$	-2.94 [-7.8, 1.9]	3.88 [1.2, 6.5]	$d=-0.64$, $p=.013$	1.47 [-2.5, 5.4]	4.24 [-0.9, 9.3]	$d=-0.28$, $p=.361$	2.18 [-2, 6.4]	-6.00 [-13.1, 1.1]	$d=0.59$, $p=.051$

	Todos los ASG			Risperidona			Olanzapina			Quetiapina		
	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños
Triglicéridos (mg/dl)												
Basal-6 semanas	-4.66 [15.9, 6.6]	20.33 [5.4, 32.2]	<i>d=-0.39, p=.005</i>	-14.07 [-34.4, 6.2]	12.95 [-6.2, 32.1]	<i>d=-0.46, p=.044</i>	5.92 [-15.3, 27.1]	11.19 [-22.3, 44.7]	<i>d=-0.08, p=.776</i>	-16.63 [-36.6, 3.3]	52.67 [22.6, 82.7]	<i>d=1.02, p<.001</i>
Basal-12 semanas	7.54 [-4.1, 19.1]	4.79 [-5.3, 14.8]	<i>d=0.04, p=.723</i>	-10.42 [-32.0, 11.1]	10.74 [-1.1, 22.6]	<i>d=-0.39, p=.102</i>	5.62 [-15.3, 26.5]	11.56 [-15.0, 38.1]	<i>d=-0.10, p=.726</i>	11.66 [-8.7, 32.0]	8.20 [-17.2, 33.6]	<i>d=-0.05, p=.837</i>
Basal-24 semanas	10.88 [-1.6, 23.3]	12.58 [0.1, 25.1]	<i>d=-0.03, p=.844</i>	12.32 [-11.8, 36.5]	22.69 [7.9, 37.5]	<i>d=-0.18, p=.469</i>	5.23 [-2.8, 31.3]	34.71 [2.2, 67.2]	<i>d=-0.45, p=.112</i>	4.49 [-16.5, 25.5]	-5.65 [-39.6, 28.3]	<i>d=-0.14, p=.618</i>
Coolesterol (mg/dl)												
Basal-6 semanas	12.44 [7.4, 17.5]	10.99 [4.7, 17.3]	<i>d=0.05, p=.704</i>	5.93 [-4.6, 16.5]	8.08 [-1.5, 17.7]	<i>d=-0.07, p=.751</i>	21.06 [10.5, 31.6]	12.22 [-3.5, 27.9]	<i>d=0.28, p=.321</i>	5.64 [-2.6, 13.9]	20.42 [8.3, 32.6]	<i>d=0.53, p=.070</i>
Basal-12 semanas	10.83 [5.7, 16.0]	7.86 [3.4, 12.4]	<i>d=0.11, p=.390</i>	12.97 [1.6, 24.3]	7.72 [1.8, 13.6]	<i>d=0.19, p=.428</i>	17.04 [6.7, 27.4]	11.07 [-2.1, 24.2]	<i>d=0.21, p=.477</i>	3.56 [-4.8, 12.0]	12.80 [2.3, 23.3]	<i>d=0.33, p=.228</i>
Basal-24 semanas	14.27 [8.8, 19.7]	5.20 [-0.3, 10.7]	<i>d=0.33, p=.017</i>	10.00 [-2.5, 22.5]	6.26 [-1.2, 13.7]	<i>d=0.13, p=.608</i>	19.17 [7.4, 31.0]	5.11 [-10.0, 20.2]	<i>d=0.47, p=.114</i>	8.27 [-0.6, 16.8]	5.71 [-7.0, 18.4]	<i>d=-0.09, p=.771</i>
LDL colesterol (mg/dl)												
Basal-6 semanas	10.03 [5.8, 14.3]	6.25 [0.7, 11.9]	<i>d=0.17, p=.261</i>	1.99 [-7.1, 11.1]	8.96 [1.0, 16.9]	<i>d=-0.29, p=.238</i>	16.62 [7.8, 25.5]	1.67 [-12.1, 15.4]	<i>d=0.63, p=.057</i>	6.92 [-1.0, 14.9]	11.87 [-1.3, 25.1]	<i>d=-0.19, p=.518</i>
Basal-12 semanas	6.90 [2.5, 11.3]	5.07 [1.3, 8.8]	<i>d=0.09, p=.532</i>	7.76 [-2.0, 17.5]	8.06 [3.2, 12.9]	<i>d=-0.01, p=.959</i>	16.72 [7.7, 25.7]	1.85 [-9.3, 13.0]	<i>d=0.67, p=.042</i>	-0.14 [-8.2, 7.9]	11.11 [0.4, 21.8]	<i>d=-0.44, p=.107</i>
Basal-24 semanas	11.52 [6.9, 16.2]	3.04 [-1.7, 7.8]	<i>d=0.38, p=.010</i>	5.79 [-4.8, 16.3]	5.60 [-0.6, 11.8]	<i>d=0.01, p=.976</i>	21.61 [10.8, 32.4]	1.76 [-12.6, 16.1]	<i>d=0.82, p=.016</i>	7.18 [-1.0, 15.3]	6.75 [-6.8, 20.3]	<i>d=0.02, p=.957</i>
HDL colesterol (mg/dl)												
Basal-6 semanas	2.48 [0.2, 4.7]	0.97 [-2.0, 4.0]	<i>d=0.12, p=.413</i>	2.21 [-2.9, 7.3]	2.69 [-2.7, 8.1]	<i>d=-0.03, p=.897</i>	0.56 [-3.8, 4.9]	0.01 [-6.2, 6.2]	<i>d=0.05, p=.870</i>	2.71 [0.4, 5.1]	-0.38 [-4.3, 3.6]	<i>d=0.38, p=.183</i>
Basal-12 semanas	1.38 [-1.0, 3.8]	2.17 [0.0, 4.3]	<i>d=-0.06, p=.635</i>	2.90 [-3.1, 8.9]	2.82 [-0.4, 6.0]	<i>d=0.00, p=.983</i>	-1.17 [-5.4, 3.1]	2.95 [-1.9, 7.8]	<i>d=-0.41, p=.192</i>	1.48 [-0.9, 3.9]	-1.37 [-4.6, 1.9]	<i>d=0.36, p=.178</i>
Basal-24 semanas	1.29 [-1.3, 3.9]	1.93 [-0.8, 4.7]	<i>d=-0.05, p=.726</i>	1.10 [-5.9, 8.1]	3.77 [-0.2, 7.7]	<i>d=-0.18, p=.496</i>	-2.56 [-7.6, 2.5]	-3.85 [-9.8, 20]	<i>d=0.12, p=.712</i>	2.53 [0.0, 5.1]	-1.66 [-6.1, 2.8]	<i>d=0.50, p=.108</i>
Insulina (UI/l)												
Basal-6 semanas	1.11 [-1.3, 3.5]	0.07 [-3.6, 3.7]	<i>d=0.08, p=.630</i>	0.17 [-5.8, 6.1]	1.69 [-4.7, 8.1]	<i>d=-0.08, p=.721</i>	2.17 [-0.4, 4.8]	-0.27 [-6.9, 6.3]	<i>d=0.32, p=.483</i>	1.60 [-1.4, 4.6]	1.98 [-3.2, 7.2]	<i>d=-0.03, p=.899</i>
Basal-12 semanas	3.47 [0.9, 6.1]	0.22 [-2.2, 2.6]	<i>d=0.25, p=.068</i>	5.98 [-0.9, 12.9]	1.28 [-2.4, 5.0]	<i>d=0.28, p=.245</i>	-1.05 [-3.6, 1.5]	1.86 [-1.9, 5.6]	<i>d=-0.42, p=.196</i>	5.25 [2.2, 8.3]	-2.38 [-6.7, 1.9]	<i>d=0.76, p=.006</i>
Basal-24 semanas	0.95 [-1.9, 3.8]	2.62 [-0.5, 5.7]	<i>d=-0.12, p=.411</i>	1.69 [-6.3, 9.7]	4.98 [0.3, 9.6]	<i>d=-0.19, p=.471</i>	-0.55 [-3.8, 2.7]	2.11 [-2.8, 7.0]	<i>d=-0.34, p=.323</i>	1.37 [-1.7, 4.5]	-4.22 [-10.2, 1.7]	<i>d=-0.52, p=.098</i>
HOMA-IR												
Basal-6 semanas	0.18 [-0.5, 0.9]	-0.21 [-1.2, 0.8]	<i>d=0.11, p=.512</i>	-0.21 [-1.9, 1.4]	0.29 [-1.4, 2.0]	<i>d=-0.11, p=.664</i>	0.71 [0.1, 1.3]	-0.15 [-1.7, 1.4]	<i>d=0.50, p=.291</i>	2.88 [1.8, 3.9]	3.13 [1.4, 4.9]	<i>d=-0.07, p=.823</i>
Basal-12 semanas	0.80 [0.1, 1.5]	0.08 [-0.6, 0.7]	<i>d=0.20, p=.152</i>	0.76 [-1.1, 2.7]	0.49 [-0.5, 1.5]	<i>d=0.06, p=.809</i>	0.06 [-0.5, 0.7]	0.48 [-0.4, 1.3]	<i>d=-0.26, p=.427</i>	4.04 [3.0, 5.1]	1.81 [0.4, 3.2]	<i>d=0.67, p=.025</i>
Basal-24 semanas	0.17 [-0.6, 1.0]	0.65 [-0.2, 1.5]	<i>d=-0.13, p=.391</i>	-0.30 [-2.6, 2.0]	1.19 [-0.1, 2.5]	<i>d=-0.31, p=.259</i>	0.01 [-0.7, 0.8]	0.56 [-0.6, 1.7]	<i>d=-0.31, p=.386</i>	3.04 [1.9, 4.2]	1.39 [-0.5, 3.3]	<i>d=0.50, p=.141</i>

	Todos los ASG			Risperidona			Olanzapina			Quetiapina		
	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños	Adultos	Niños y adolescentes	Adultos vs niños
HbA_{1c}												
Basal-6 semanas	-0.01 [-0.1, 0.1]	-0.02 [-0.1, 0.1]	<i>d=0.05, p=.785</i>	0.08 [-0.0, 0.2]	-0.05 [-0.1, 0.0]	<i>d=0.46, p=.090</i>	-0.05 [-0.2, 0.1]	-0.36 [-0.6, -0.1]	<i>d=1.04, p=.037</i>	-0.03 [-0.1, 0.1]	-0.01 [-0.2, 0.2]	<i>d=-0.07, p=.844</i>
Basal-12 semanas	0.00 [-0.1, 0.1]	-0.00 [-0.1, 0.1]	<i>d=0.02, p=.924</i>	0.02 [-0.1, 0.1]	-0.04 [-0.1, 0.0]	<i>d=0.21, p=.404</i>	-0.04 [-0.2, 0.1]	-0.27 [-0.4, -0.1]	<i>d=0.89, p=.009</i>	0.06 [-0.0, 0.2]	0.04 [-0.1, 0.2]	<i>d=0.07, p=.817</i>
Basal-24 semanas	0.10 [0.0, 0.2]	0.09 [0.0, 0.2]	<i>d=0.02, p=.918</i>	-0.06 [-0.2, 0.1]	-0.01 [-0.1, 0.1]	<i>d=-0.18, p=.527</i>	0.11 [0.0, 0.2]	-0.08 [-0.2, 0.1]	<i>d=0.79, p=.024</i>	0.21 [0.1, 0.3]	0.05 [-0.1, 0.2]	<i>d=0.51, p=.160</i>
Leptina												
Basal-6 semanas	3.52 [1.7, 5.4]	3.58 [0.8, 6.3]	<i>d=-0.01, p=.970</i>	0.98 [-2.3, 4.2]	0.94 [-2.4, 4.3]	<i>d=0.00, p=.986</i>	6.29 [3.7, 8.9]	-2.07 [-11.5, 7.4]	<i>d=1.05, p=.091</i>	3.58 [1.6, 5.5]	3.90 [-0.2, 8.0]	<i>d=-0.05, p=.894</i>
Basal-12 semanas	3.80 [1.9, 5.7]	4.27 [2.2, 6.4]	<i>d=-0.05, p=.745</i>	1.70 [-1.8, 5.2]	2.01 [-0.4, 4.4]	<i>d=-0.03, p=.886</i>	6.82 [4.3, 9.4]	13.68 [8.3, 19.0]	<i>d=-0.97, p=.022</i>	3.53 [1.5, 5.5]	2.47 [-0.9, 5.9]	<i>d=0.16, p=.616</i>
Basal-24 semanas	5.21 [3.2, 7.2]	5.92 [3.5, 8.4]	<i>d=-0.07, p=.644</i>	5.73 [1.7, 9.8]	5.43 [2.6, 8.3]	<i>d=0.03, p=.900</i>	6.82 [3.7, 10.0]	6.57 [-0.8, 12.3]	<i>d=0.03, p=.935</i>	3.26 [1.0, 5.5]	0.48 [-4.2, 5.11]	<i>d=0.40, p=.257</i>
Adiponectina¹												
Basal-6 semanas	0.65 [-0.0, 1.3]	0.28 [-0.8, 1.4]	<i>d=0.10, p=.567</i>	1.15 [-0.3, 2.6]	0.56 [-1.1, 2.3]	<i>d=0.13, p=.584</i>	-	-	-	2.00 [0.7, 3.3]	1.21 [-0.5, 2.9]	<i>d=0.19, p=.458</i>
Basal-12 semanas	-0.36 [-1.0, 0.3]	0.32 [-0.6, 1.2]	<i>d=-0.19, p=.247</i>	0.09 [-1.5, 1.7]	-0.05 [-1.3, 1.2]	<i>d=0.03, p=.904</i>	-	-	-	1.30 [-0.0, 2.6]	1.62 [-0.0, 3.2]	<i>d=-0.08, p=.762</i>
Basal-24 semanas	-0.39 [-1.2, 0.4]	-0.58 [-1.7, 0.5]	<i>d=0.05, p=.772</i>	-0.32 [-2.3, 1.7]	-1.93 [-3.6, -0.3]	<i>d=0.37, p=.190</i>	-	-	-	1.23 [-0.2, 2.6]	1.09 [-1.1, 3.2]	<i>d=0.04, p=.901</i>
TAD (mm Hg)												
Basal-6 semanas	-0.39 [-2.0, 1.2]	0.92 [-0.5, 2.3]	<i>d=-0.14, p=.214</i>	-2.71 [-6.1, 0.7]	0.96 [-0.9, 2.8]	<i>d=-0.37, p=.061</i>	-1.45 [-5.1, 2.2]	2.14 [-2.2, 6.15]	<i>d=-0.33, p=.152</i>	-0.16 [-2.7, 2.3]	1.15 [-1.8, 4.1]	<i>d=-0.15, p=.498</i>
Basal-12 semanas	-0.58 [-2.3, 1.2]	-0.81 [-2.3, 0.7]	<i>d=0.03, p=.849</i>	-2.34 [-6.2, 1.5]	0.74 [-1.1, 2.6]	<i>d=-0.34, p=.169</i>	-3.97 [-7.4, -0.5]	-4.53 [-9.0, -0.1]	<i>d=0.06, p=.839</i>	1.40 [-1.2, 4.0]	-1.35 [-4.9, 2.2]	<i>d=0.32, p=.227</i>
Basal-24 semanas	-0.53 [-2.4, 1.4]	1.97 [0.1, 3.9]	<i>d=-0.27, p=.055</i>	-3.01 [-7.3, 1.3]	2.56 [0.1, 5.0]	<i>d=-0.58, p=.023</i>	-0.80 [-5.0, 3.4]	2.27 [-2.8, 7.3]	<i>d=-0.30, p=.305</i>	0.35 [-2.3, 3.0]	2.76 [-2.0, 7.5]	<i>d=-0.26, p=.383</i>
TAS (mm Hg)												
Basal-6 semanas	-0.83 [-3.1, 1.5]	0.59 [-1.5, 2.7]	<i>d=-0.10, p=.356</i>	-3.28 [-7.6, 1.1]	0.95 [-1.6, 3.5]	<i>d=-0.31, p=.100</i>	-0.62 [-5.5, 4.2]	3.74 [-3.0, 10.5]	<i>d=-0.28, p=.253</i>	-0.93 [-5.1, 3.3]	1.95 [-2.8, 6.7]	<i>d=-0.20, p=.341</i>
Basal-12 semanas	-2.73 [-5.3, -0.2]	-0.62 [-2.8, 1.6]	<i>d=-0.16, p=.221</i>	-5.71 [-10.7, -0.7]	1.93 [-0.6, 4.4]	<i>d=-0.63, p=.009</i>	-2.96 [-7.8, 1.9]	-0.06 [-7.0, 6.9]	<i>d=-0.21, p=.493</i>	-1.01 [-5.4, 3.4]	-3.25 [-8.9, 2.4]	<i>d=0.16, p=.535</i>
Basal-24 semanas	-2.62 [-5.4, 0.1]	-1.27 [-4.1, 1.6]	<i>d=-0.10, p=.482</i>	-5.29 [-11.1, 0.6]	0.93 [-2.3, 4.2]	<i>d=-0.49, p=.058</i>	-2.82 [-8.9, 3.3]	3.18 [-4.6, 11.0]	<i>d=-0.38, p=.192</i>	-1.86 [-6.3, 2.6]	-1.55 [-9.1, 6.0]	<i>d=-0.02, p=.944</i>
Frecuencia cardíaca (lpm)												
Basal-6 semanas	0.15 [-2.4, 2.7]	1.45 [-2.5, 5.4]	<i>d=-0.09, p=.578</i>	-2.71 [-7.7, 2.3]	-2.56 [-8.3, 3.2]	<i>d=-0.01, p=.968</i>	0.23 [-5.8, 6.2]	2.05 [-12.4, 16.5]	<i>d=-0.09, p=.808</i>	0.41 [-3.1, 3.9]	5.45 [-0.9, 11.8]	<i>d=-0.42, p=.173</i>
Basal-12 semanas	-1.20 [-3.9, 1.5]	-2.53 [-5.5, 0.5]	<i>d=0.10, p=.525</i>	-1.21 [-6.9, 4.5]	-6.17 [-10.0, 2.4]	<i>d=0.35, p=.158</i>	-1.30 [-7.0, 4.4]	-2.76 [-12.4, 6.9]	<i>d=0.09, p=.789</i>	-0.34 [-3.9, 3.2]	1.72 [-4.4, 7.8]	<i>d=-0.17, p=.578</i>
Basal-24 semanas	-2.20 [-5.1, 0.7]	-1.46 [-5.1, 2.2]	<i>d=-0.05, p=.746</i>	0.10 [-6.4, 6.6]	-3.51 [-8.1, 1.1]	<i>d=0.25, p=.353</i>	0.28 [-6.6, 7.1]	-3.45 [-14.9, 8.0]	<i>d=0.21, p=.543</i>	-2.28 [-6.0, 1.4]	-3.24 [-10.4, 3.9]	<i>d=0.08, p=.815</i>

Modelos lineales mixtos con el incremento en las variables antropométricas, metabólicas y cardiovasculares como variable dependiente, grupo de edad, tiempo, sexo e interacción entre grupo de edad y tiempo como variables fijas, sujeto como variable aleatoria y dosis acumulada y variables asociadas de forma significativa con la variable dependiente como covariables. Se aplica una corrección de Bonferroni a los análisis post-hoc en cada visita. Los incrementos se muestran como medias marginales estimadas con IC 95%. ¹No se reportan resultados para los modelos de adiponectina porque había datos insuficientes para los análisis.

Tabla Suplementaria 17: Diferencias por grupo de edad en la incidencia de complicaciones metabólicas durante el seguimiento

	Niños	Adultos	Efecto del grupo de edad	OR [IC 95%]	<i>p</i>	Efecto del grupo de edad	aOR ¹ [IC 95%]	<i>p</i>	Edad B [IC 95%]
Incremento sig. en z-IMC									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	51 (26.3%)	24 (18.2%)	Wald $\chi^2=15.02$	1.60 [0.93, 2.77]	.089	Wald $\chi^2=13.26$	1.76 [0.98, 3.16]	.059	Wald $\chi^2=16.31$
12 semanas	80 (50.0%)	31 (29.2%)	p<.001	2.42 [1.44, 4.07]	.001	p<.001	2.74 [1.52, 4.93]	.001	p<.001
24 semanas	65 (58.6%)	42 (46.2%)	OR 1.86, [1.36, 2.54]	1.46 [0.87, 2.45]	.080	OR 1.98, [1.37 2.85]	1.60 [0.85, 3.04]	.146	B -0.02, [-0.05, 0.00]
RISPERIDONA									
6 semanas	26 (21.3%)	7 (20.0%)	Wald $\chi^2=0.55$	1.08 [0.43, 2.76]	.867	Wald $\chi^2=5.69$	1.63 [0.60, 4.44]	.336	Wald $\chi^2=5.35$
12 semanas	44 (43.6%)	7 (29.2%)	p=.459	1.87 [0.71, 4.92]	.201	p=.017	3.48 [1.21, 9.99]	.021	p=.021
24 semanas	37 (55.2%)	12 (57.1%)	OR 1.23, [0.71, 2.15]	0.93 [0.34, 2.49]	.877	OR 2.26, [1.16, 4.42]	2.03 [0.64, 6.44]	.228	B -0.06, [-0.12, -0.00]
OLANZAPINA									
6 semanas	15 (46.9%)	12 (30.0%)	Wald $\chi^2=7.72$	2.06 [0.78, 5.43]	.144	Wald $\chi^2=8.33$	2.30 [0.85, 6.22]	.102	Wald $\chi^2=9.96$
12 semanas	20 (80.0%)	18 (52.9%)	p=.005	3.56 [1.08, 11.68]	.037	p=.004	3.64 [1.08, 12.21]	.037	p=.002
24 semanas	15 (93.8%)	20 (71.4%)	OR 3.53, [1.45, 8.59]	6.00 [0.68, 53.29]	.108	OR 3.80, [1.53, 9.41]	6.57 [0.72, 59.94]	.095	B -0.04, [-0.08, 0.01]
QUETIAPINA									
6 semanas	10 (27.8%)	3 (6.3%)	Wald $\chi^2=18.66$	5.77 [1.45, 22.88]	.013	Wald $\chi^2=5.86$	3.42 [0.73, 16.03]	.118	Wald $\chi^2=7.38$
12 semanas	13 (44.8%)	4 (9.3%)	p<.001	7.92 [2.24, 28.00]	.001	p=.015	5.57 [1.27, 24.50]	.023	p=.007
24 semanas	10 (41.7%)	8 (21.1%)	OR 4.97, [2.40, 10.27]	2.68 [0.87, 8.25]	.086	OR 3.37 [1.26 9.02]1	2.01 [0.47, 8.60]	.346	B -0.02, [-0.07, 0.02]
Sobrepeso									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	11 (6.6%)	14 (17.3%)	Wald $\chi^2=26.98$	0.34 [0.15, 0.78]	.011	Wald $\chi^2=57.83$	0.04 [0.01, 0.13]	p<.001	Wald $\chi^2=33.87$
12 semanas	13 (9.6%)	19 (31.7%)	p<.001	0.23 [0.10, 0.51]	<.001	p<.001	0.03 [0.01, 0.09]	p<.001	p<.001
24 semanas	17 (18.3%)	21 (40.4%)	OR 0.29, [0.19, 0.47]	0.33 [0.15, 0.71]	.004	OR 0.03, [0.01, 0.08]	0.04 [0.01, 0.13]	p<.001	B 0.07, [0.05, 0.10]
RISPERIDONA									
6 semanas	6 (5.8%)	3 (10.7%)	Wald $\chi^2=12.23$	0.52 [0.12, 2.21]	.372	Wald $\chi^2=30.11$	0.03 [0.00, 0.23]	.001	Wald $\chi^2=8.15$
12 semanas	6 (7.2%)	6 (31.6%)	p<.001	0.17 [0.05, 0.60]	.006	p<.001	0.01 [0.00, 0.08]	<.001	p=.004
24 semanas	9 (16.4%)	8 (50.0%)	OR 0.26, [0.12, 0.55]	0.20 [0.06, 0.66]	.008	OR 0.02, [0.00, 0.07]	0.01 [0.00, 0.08]	<.001	B 0.06, [-0.02, 0.13]
OLANZAPINA									
6 semanas	2 (7.4%)	8 (27.6%)	Wald $\chi^2=7.96$	0.21 [0.04, 1.10]	.064	Wald $\chi^2=21.29$	0.00 [0.00, 0.03]	<.001	Wald $\chi^2=13.84$
12 semanas	3 (13.6%)	10 (43.5%)	p=.005	0.21 [0.05, 0.89]	.035	p<.001	0.00 [0.00, 0.05]	<.001	p<.001
24 semanas	4 (33.3%)	10 (50.0%)	OR 0.28 [0.11, 0.68]	0.50 [0.11, 2.21]	.361	OR 0.00 [0.00, 0.04]	0.02 [0.00, 0.31]	.005	B 0.07, [-0.00, 0.15]
QUETIAPINA									
6 semanas	3 (8.8%)	1 (5.0%)	Wald $\chi^2=0.01$	1.84 [0.18, 18.98]	.609	Wald $\chi^2=0.34$	0.68 [0.04, 10.48]	.781	Wald $\chi^2=0.22$
12 semanas	3 (11.5%)	2 (11.8%)	p=.907	0.98 [0.15, 6.57]	.982	p=.562	0.44 [0.03, 6.20]	.543	p=.642
24 semanas	3 (13.6%)	3 (18.8%)	OR 1.07 [0.34, 3.42]	0.68 [0.12, 3.93]	.671	OR 0.57 [0.09, 3.80]	0.62 [0.04, 9.76]	.735	B 0.01, [-0.06, 0.08]
Obesidad									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	6 (3.2%)	6 (5.1%)	Wald $\chi^2=0.08$	0.62 [0.19, 1.96]	.412	Wald $\chi^2=7.38$	1.23 [0.31, 4.84] ^b	.769	Wald $\chi^2=8.27$
12 semanas	13 (8.6%)	6 (6.6%)	p=.771	1.32 [0.48, 3.62]	.583	p=.007	5.03 [1.33, 19.07] ^{2c}	.018	p=.004
24 semanas	14 (13.5%)	7 (8.9%)	OR 1.09, [0.60, 2.00]	1.60 [0.61, 4.17]	.337	OR 3.47, [1.41, 8.50]	6.74 [1.48, 30.64] ^d	.013	B=-0.07 [-0.11, -0.02]

	Niños	Adultos	Efecto del grupo de edad	OR [IC 95%]	<i>p</i>	Efecto del grupo de edad	aOR ¹ [IC 95%]	<i>p</i>	Edad B [IC 95%]
Obesidad									
RISPERIDONA									
6 semanas	3 (2.6%)	0 (0.0%)	Wald $\chi^2=1.51$	-	<i>>.999³</i>	Wald $\chi^2=0.78$	-	-	Wald $\chi^2=3.00$
12 semanas	9 (9.7%)	0 (0.0%)	p=.220	-	<i>.357³</i>	p=.376	-	-	p=.083
24 semanas	7 (11.7%)	2 (11.8%)	OR 2.55, [0.57, 11.38] ²	0.99 [0.19, 5.28]	<i>.991</i>	OR 2.66, [0.30, 23.29] ²	0.84 [0.09, 8.08] ^h	<i>.878</i>	B=-0.10 [-0.25, 0.04]
OLANZAPINA									
6 semanas	3 (9.4%)	3 (7.7%)	Wald $\chi^2=1.70$	1.24 [0.23, 6.62]	<i>.800</i>	Wald $\chi^2=8.65$	-	-	Wald $\chi^2=7.96$
12 semanas	3 (12.0%)	4 (12.1%)	p=.193	0.99 [0.20, 4.88]	<i>.989</i>	p=.003	-	-	p=.005
24 semanas	5 (31.3%)	2 (7.4%)	OR 1.91, [0.72, 5.06]	5.68 [0.95, 33.92]	<i>.057</i>	OR 43.48, [3.52, 537.40] ²	-	-	B=-0.25 [-0.44, -0.05]
QUETIAPINA									
6 semanas	0 (0.0%)	3 (7.7%)	Wald $\chi^2=1.44$	-	<i>.241³</i>	Wald $\chi^2=0.96$	-	-	Wald $\chi^2=0.96$
12 semanas	1 (3.4%)	2 (5.9%)	p=.230	0.57 [0.05, 6.65]	<i>.655</i>	p=.327	23.23 [0.41, 1309.22] ^p	<i>.126</i>	p=.327
24 semanas	2 (8.3%)	3 (9.4%)	OR 0.43, [0.11, 1.69] ²	0.88 [0.14, 5.72]	<i>.892</i>	OR 3.75, [0.27, 52.51] ²	107.86 [0.34, 34601.33] ^f	<i>.112</i>	B=-0.08 [-0.20, 0.03]
Obesidad abdominal									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	21 (18.4%)	4 (4.5%)	Wald $\chi^2=19.43$	4.74 [1.56, 14.38]	<i>.006</i>	Wald $\chi^2=1.43$	2.04 [0.58, 7.22]	<i>.270</i>	Wald $\chi^2=1.55$
12 semanas	27 (26.0%)	7 (10.8%)	p<.001	2.91 [1.18, 7.14]	<i>.020</i>	p=.232	0.89 [0.29, 2.73]	<i>.831</i>	p=.213
24 semanas	26 (36.6%)	9 (15.8%)	OR 3.49, [2.00, 6.08]	3.08 [1.30, 7.28]	<i>.010</i>	OR 1.53, [0.76, 3.09]	2.00 [0.68, 5.81]	<i>.206</i>	B=-0.02 [-0.06, 0.01]
RISPERIDONA									
6 semanas	15 (20.8%)	1 (3.6%)	Wald $\chi^2=10.57$	7.11 [0.89, 56.61]	<i>.064</i>	Wald $\chi^2=4.86$	3.20 [0.29, 35.90]	<i>.346</i>	Wald $\chi^2=3.37$
12 semanas	20 (29.9%)	0 (0.0%)	p=.001	-	<i>.009³</i>	p=.028	-	-	p=.066
24 semanas	16 (35.6%)	1 (6.7%)	OR 11.08, [2.60, 47.24] ²	7.72 [0.93, 64.26]	<i>.059</i>	OR 8.50, [1.27, 57.04] ²	13.20 [0.74, 236.42]	<i>.080</i>	B=-0.13 [-0.29, 0.03]
OLANZAPINA									
6 semanas	2 (13.3%)	2 (6.3%)	Wald $\chi^2=6.62$	2.31 [0.29, 18.20]	<i>.427</i>	-	-	-	Wald $\chi^2=0.17$
12 semanas	5 (35.7%)	5 (18.5%)	p=.010	2.44 [0.57, 10.55]	<i>.231</i>	-	-	-	p=.680
24 semanas	6 (85.7%)	6 (27.3%)	OR 4.49, [1.43, 14.07]	16.00 [1.58, 162.10]	<i>.019</i>	-	-	-	B=-0.12 [-0.26, 0.01]
QUETIAPINA									
6 semanas	4 (16.7%)	1 (4.5%)	Wald $\chi^2=1.57$	4.20 [0.43, 40.87]	<i>.216</i>	Wald $\chi^2=0.00$	1.78 [0.04, 82.13]	<i>.769</i>	Wald $\chi^2=0.49$
12 semanas	2 (10.0%)	2 (11.1%)	p=.210	0.89 [0.11, 7.06]	<i>.911</i>	p=.986	0.34 [0.01, 14.94]	<i>.579</i>	p=.482
24 semanas	4 (25.0%)	2 (11.1%)	OR 2.15, [0.65, 7.13]	2.67 [0.42, 17.05]	<i>.300</i>	OR 0.97, [0.05, 20.25]	1.50 [0.04, 63.36]	<i>.831</i>	B=0.03 [-0.07, 0.14]
Hiper glucemia									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	2 (3.1%)	9 (7.7%)	Wald $\chi^2=5.29$	0.38 [0.08, 1.82]	<i>.226</i>	Wald $\chi^2=6.89$	0.41 [0.07, 2.36]	<i>.321</i>	Wald $\chi^2=15.84$
12 semanas	4 (2.9%)	6 (6.5%)	p=.021	0.42 [0.12, 1.55]	<i>.194</i>	p=.009	0.21 [0.04, 0.97]	<i>.045</i>	p<.001
24 semanas	2 (1.9%)	5 (6.4%)	OR 0.36, [0.15, 0.86]	0.28 [0.05, 1.50]	<i>.138</i>	OR 0.22, [0.07, 0.68]	0.12 [0.02, 0.93]	<i>.042</i>	B 0.07 [0.02, 0.13]
RISPERIDONA									
6 semanas	1 (3.1%)	0 (0.0%)	Wald $\chi^2=0.61$	-	<i>.485³</i>	Wald $\chi^2=0.13$	-	-	Wald $\chi^2=0.24$
12 semanas	4 (4.5%)	1 (4.5%)	p=.434	0.99 [0.10, 9.31]	<i>.992</i>	p=.714	0.62 [0.05 7.33]	<i>.708</i>	p=.625
24 semanas	2 (3.1%)	0 (0.0%)	OR 2.38, [0.27, 20.72] ²	-	<i>>.999³</i>	OR 1.56, [0.14, 16.92] ²	-	-	B -0.02 [-0.27, 0.24]
OLANZAPINA									
6 semanas	1 (7.7%)	4 (10.5%)	Wald $\chi^2=2.12$	0.71 [0.07, 6.98]	<i>.768</i>	Wald $\chi^2=2.37$	0.19 [0.00, 16.39]	<i>.469</i>	Wald $\chi^2=3.08$
12 semanas	0 (0.0%)	2 (6.5%)	p=.347	-	<i>.509³</i>	p=.124	-	-	p=.079
24 semanas	0 (0.0%)	1 (3.7%)	OR 0.30, [0.04, 2.56]	-	<i>>.999³</i>	OR 0.05, [0.00, 2.30] ²	-	-	B 0.03 [-0.12, 0.18]

	Niños	Adultos	Efecto del grupo de edad	OR [IC 95%]	<i>p</i>	Efecto del grupo de edad	aOR ¹ [IC 95%]	<i>p</i>	Edad B [IC 95%]
Hiperglucemia									
QUETIAPINA									
6 semanas	0 (0.0%)	4 (11.1%)	-	-	.289 ³	-	-	-	Wald χ^2 =4.89 p=.027 B 0.10 [-0.09, 0.28]
12 semanas	0 (0.0%)	3 (8.6%)		-	.254		-	-	
24 semanas	0 (0.0%)	4 (13.3%)		-	.128 ³		-	-	
Diabetes									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	0 (0.0%)	1 (0.8%)	Wald χ^2 =1.05	-	>.999 ³	Wald χ^2 =1.42	-	-	Wald χ^2 =0.17
12 semanas	1 (0.7%)	0 (0.0%)	p=.306	-	>.999 ³	p=.233	-	-	p=.682
24 semanas	0 (0.0%)	2 (2.4%)	OR 0.30, [0.03, 3.00] ²	-	.192 ³	OR 0.03, [0.00, 9.42] ²	-	-	B 0.46 [-0.05, 0.96]
RISPERIDONA									
6 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	-	-
12 semanas	1 (1.1%)	0 (0.0%)		-	>.999 ³		-	-	
24 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)		-	-		-	-	
OLANZAPINA									
6 semanas	0 (0.0%)	1 (2.6%)	-	-	>.999 ³	-	-	-	-
12 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)		-	-		-	-	
24 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)		-	-		-	-	
QUETIAPINA									
6 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	-	-
12 semanas	0 (0.0%)	0 (0.0%)		-	-		-	-	
24 semanas	0 (0.0%)	2 (5.7%)		-	.518 ³		-	-	
Resistencia a la insulina									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	5 (10.9%)	8 (8.1%)	Wald χ^2 =1.17	1.39 [0.43, 4.50]	.586	Wald χ^2 =0.19	1.71 [0.48, 6.06]	.408	Wald χ^2 =0.37
12 semanas	14 (12.0%)	12 (15.2%)	p=.279	0.76 [0.33, 1.74]	.515	p=.652	0.45 [0.17, 1.17]	.103	p=.542
24 semanas	12 (14.6%)	4 (6.1%)	OR 1.41, [0.76, 2.62]	2.66 [0.82, 8.67]	.105	OR 1.17, [0.59, 2.33]	2.06 [0.58, 7.35]	.264	B -0.02, [-0.06, 0.02]
RISPERIDONA									
6 semanas	3 (10.7%)	2 (6.1%)	Wald χ^2 =3.58	1.86 [0.29, 12.01]	.514	Wald χ^2 =1.56	1.67 [0.24, 11.63]	.606	Wald χ^2 =0.35
12 semanas	9 (11.7%)	1 (4.8%)	p=.058	2.65 [0.32, 22.17]	.369	p=.212	1.39 [0.15, 12.80]	.770	p=.556
24 semanas	9 (16.7%)	0 (0.0%)	OR 3.45, [0.96, 12.41] ²	-	.102 ³	OR 2.41, [0.61, 9.57] ²	-	-	B -0.05, [-0.17, 0.07]
OLANZAPINA									
6 semanas	0 (0.0%)	1 (3.6%)	Wald χ^2 =6.66	-	>.999 ³	Wald χ^2 =0.02	-	-	Wald χ^2 =0.69
12 semanas	4 (23.5%)	1 (4.2%)	p=.010	7.08 [0.71, 70.19]	.095	p=.882	0.99 [0.01, 69.03]	.996	p=.406
24 semanas	3 (33.3%)	0 (0.0%)	OR 9.19, [1.71, 49.50] ²	-	.023 ³	OR 0.74, [0.01, 40.48] ²	-	-	B -0.30, [-1.04, 0.45]
QUETIAPINA									
6 semanas	2 (16.7%)	4 (12.5%)	Wald χ^2 =3.41	1.40 [0.22, 8.86]	.721	Wald χ^2 =3.41	5.00 [0.51, 49.24]	.168	Wald χ^2 =0.77
12 semanas	1 (5.0%)	9 (29.0%)	p=.065	0.13 [0.02, 1.11]	.062	p=.717	0.25 [0.02, 3.26]	.287	p=.379
24 semanas	0 (0.0%)	3 (11.5%)	OR 0.29, [0.08, 1.08] ²	-	.287 ³	OR 0.74, [0.14, 3.84] ²	-	-	B 0.02, [-0.07, 0.12]

	Niños	Adultos	Efecto del grupo de edad	OR [IC 95%]	<i>p</i>	Efecto del grupo de edad	aOR ¹ [IC 95%]	<i>p</i>	Edad B [IC 95%]
Hipertrigliceridemia									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	13 (22.4%)	14 (13.9%)	Wald $\chi^2=0.01$	1.80 [0.78, 4.14]	.170	Wald $\chi^2=2.39$	0.92 [0.37, 2.30]	.853	Wald $\chi^2=4.53$
12 semanas	23 (17.6%)	15 (19.5%)	p=.927	0.88 [0.43, 1.81]	.729	p=.122	0.59 [0.25, 1.39]	.231	p=.033
24 semanas	13 (14.0%)	13 (19.4%)	OR 1.02, [0.64, 1.62]	0.68 [0.29, 1.57]	.361	OR 0.65, [0.37, 1.12]	0.50 [0.19, 1.30]	.154	B 0.02, [-0.01, 0.05]
RISPERIDONA									
6 semanas	3 (10.7%)	4 (13.8%)	Wald $\chi^2=0.15$	0.75 [0.15, 3.70]	.724	Wald $\chi^2=1.80$	0.19 [0.03, 1.21]	.078	Wald $\chi^2=0.09$
12 semanas	12 (14.5%)	2 (10.0%)	p=.696	1.52 [0.31, 7.41]	.604	p=.180	1.02 [0.10, 10.18]	.987	p=.766
24 semanas	8 (13.8%)	4 (23.5%)	OR 0.84, [0.35, 2.01]	0.52 [0.14, 2.00]	.341	OR 0.43, [0.12, 1.48]	0.41 [0.07, 2.34]	.316	B 0.01, [-0.07, 0.10]
OLANZAPINA									
6 semanas	2 (16.7%)	6 (18.2%)	Wald $\chi^2=0.43$	0.90 [0.16, 5.22]	.906	Wald $\chi^2=0.05$	0.57 [0.08, 4.07]	.575	Wald $\chi^2=1.10$
12 semanas	6 (30.0%)	4 (16.0%)	p=.511	2.25 [0.54, 9.45]	.268	p=.831	1.24 [0.22, 7.07]	.809	p=.294
24 semanas	3 (23.1%)	4 (19.0%)	OR 1.37, [0.53, 3.52]	1.27 [0.24, 6.90]	.778	OR 1.15, [0.33, 3.98]	2.13 [0.21, 21.37]	.521	B 0.02 [-0.06, 0.11]
QUETIAPINA									
6 semanas	8 (50.0%)	3 (10.0%)	Wald $\chi^2=1.06$	9.00 [1.92, 42.14]	.005	Wald $\chi^2=1.59$	23.26 [2.95, 183.39]	.003	Wald $\chi^2=1.95$
12 semanas	5 (20.8%)	8 (28.6%)	p=.304	0.66 [0.18, 2.37]	.522	p=.207	1.01 [0.19, 5.22]	.991	p=.163
24 semanas	2 (11.8%)	4 (16.0%)	OR 1.61, [0.65, 3.96]	0.70 [0.11, 4.33]	.701	OR 2.62, [0.59, 11.66]	0.76 [0.06, 9.17]	.831	B -0.01 [-0.08, 0.05]
Hipercolesterolemia									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	18 (29.5%)	21 (25.0%)	Wald $\chi^2=0.43$	1.26 [0.60, 2.63]	.546	Wald $\chi^2=1.67$	0.75 [0.33, 1.73]	.497	Wald $\chi^2=3.43$
12 semanas	43 (31.6%)	15 (25.0%)	p=.511	1.39 [0.70, 2.76]	.351	p=.197	0.77 [0.36, 1.68]	.516	p=.064
24 semanas	28 (28.6%)	17 (31.5%)	OR 1.15, [0.76, 1.74]	0.87 [0.42, 1.79]	.707	OR 0.72, [0.43, 1.19]	0.64 [0.28, 1.45]	.284	B 0.02 [-0.02, 0.05]
RISPERIDONA									
6 semanas	8 (26.7%)	7 (24.1%)	Wald $\chi^2=0.00$	1.14 [0.35, 3.70]	.824	Wald $\chi^2=0.41$	0.68 [0.18, 2.56]	.570	Wald $\chi^2=0.02$
12 semanas	27 (31.0%)	7 (35.0%)	p=.964	0.84 [0.30, 2.33]	.731	p=.524	0.60 [0.17, 2.10]	.427	p=.896
24 semanas	15 (25.0%)	4 (25.0%)	OR 0.98, [0.50, 1.93]	1.00 [0.28, 3.57]	>.999	OR 0.75, [0.31, 1.82]	1.02 [0.24, 4.40]	.977	B -0.03 [-0.11, 0.05]
OLANZAPINA									
6 semanas	2 (18.2%)	8 (27.6%)	Wald $\chi^2=0.02$	0.58 [0.10, 3.31]	.543	Wald $\chi^2=6.28$	0.06 [0.00, 0.78]	.032	Wald $\chi^2=9.35$
12 semanas	6 (30.0%)	4 (19.0%)	p=.899	1.82 [0.43, 7.76]	.417	p=.012	0.15 [0.02, 1.32]	.087	p=.002
24 semanas	5 (41.7%)	7 (38.9%)	OR 1.06, [0.43, 2.61]	1.12 [0.25, 4.97]	.879	OR 0.12, [0.02, 0.63]	0.15 [0.02, 2.16]	.179	B -0.01 [-0.07, 0.05]
QUETIAPINA									
6 semanas	7 (38.9%)	4 (21.1%)	Wald $\chi^2=0.86$	2.39 [0.56, 10.22]	.241	Wald $\chi^2=2.13$	8.74 [0.92, 82.77]	.059	Wald $\chi^2=2.03$
12 semanas	7 (28.0%)	4 (23.5%)	p=.354	1.26 [0.31, 5.23]	.747	p=.144	2.49 [0.33, 18.74]	.377	p=.154
24 semanas	5 (23.8%)	4 (22.2%)	OR 1.49, [0.64, 3.45]	1.09 [0.24, 4.89]	.907	OR 2.70, [0.71, 10.23]	0.90 [0.11, 7.58]	.926	B 0.02 [-0.05, 0.10]
HDL colesterol bajo									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	6 (11.8%)	10 (13.0%)	Wald $\chi^2=3.01$	0.89 [0.30, 2.63]	.838	Wald $\chi^2=7.11$	0.46 [0.12, 1.74]	.253	Wald $\chi^2=10.25$
12 semanas	9 (7.7%)	8 (13.3%)	p=.083	0.54 [0.20, 1.49]	.233	p=.008	0.30 [0.08, 1.10]	.069	p=.001
24 semanas	6 (7.2%)	8 (16.3%)	OR 0.58, [0.31, 1.07]	0.40 [0.13, 1.23]	.110	OR 0.33 [0.14, 0.74]	0.25 [0.06, 1.01]	.051	B 0.06 [0.02, 0.10]
RISPERIDONA									
6 semanas	4 (15.4%)	3 (12.5%)	Wald $\chi^2=1.25$	1.27 [0.25, 6.38]	.769	Wald $\chi^2=1.56$	0.04 [0.00, 1.40]	.077	Wald $\chi^2=0.19$
12 semanas	5 (6.8%)	0 (0.0%)	p=.264	-	.579 ³	p=.211	-	-	p=.663
24 semanas	3 (6.0%)	0 (0.0%)	OR 2.20, [0.55, 8.77] ²	-	>.999 ³	OR 0.18, [0.01, 2.62] ²	-	-	B -0.26 [-1.20, 0.67]

	Niños	Adultos	Efecto del grupo de edad	OR [IC 95%]	<i>p</i>	Efecto del grupo de edad	aOR ¹ [IC 95%]	<i>p</i>	Edad B [IC 95%]
HDL colesterol bajo									
OLANZAPINA									
6 semanas	1 (10.0%)	3 (14.3%)	Wald χ^2 =5.26	0.67 [0.06, 7.35]	.741	Wald χ^2 =3.57	4.55 [0.05, 427.35]	.513	Wald χ^2 =3.70
12 semanas	1 (5.3%)	5 (29.4%)	p=.022	0.13 [0.01, 1.29]	.082	p=.059	-	-	p=.054
24 semanas	1 (7.7%)	5 (35.7%)	OR 0.20, [0.05, 0.79] ²	0.15 [0.01, 1.52]	.108	OR 0.07, [0.00, 1.10] ²	0.05 [0.00, 1.96]	.111	B 0.16 [0.03, 0.29]
QUETIAPINA									
6 semanas	1 (7.1%)	2 (7.7%)	Wald χ^2 =0.05	0.92 [0.08, 11.17]	.950	Wald χ^2 =0.45	0.50 [0.01, 16.86]	.699	Wald χ^2 =0.81
12 semanas	2 (9.1%)	2 (8.7%)	p=.816	1.05 [0.13, 8.18]	.963	p=.503	0.57 [0.02, 19.61]	.758	p=.368
24 semanas	1 (5.9%)	2 (9.5%)	OR 0.85, [0.23, 3.22] ²	0.59 [0.05, 7.17]	.682	OR 0.42, [0.03, 5.31] ²	-	-	B 0.10 [-0.21, 0.40]
Dislipemia									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	18 (40.0%)	15 (36.6%)	Wald χ^2 =1.02	1.16 [0.48, 2.76]	.745	Wald χ^2 =0.09	1.03 [0.37, 2.90]	.953	Wald χ^2 =0.30
12 semanas	48 (47.5%)	6 (21.4%)	p=.312	3.32 [1.24, 8.88]	.015	p=.759	2.69 [0.76, 9.54]	.126	p=.585
24 semanas	26 (37.7%)	11 (50.0%)	OR 1.32, [0.77, 2.28]	0.60 [0.23, 1.59]	.308	OR 1.12, [0.55, 2.29]	0.50 [0.15, 1.73]	.277	B 0.03 [-0.02, 0.09]
RISPERIDONA									
6 semanas	7 (30.4%)	7 (41.2%)	Wald χ^2 =0.01	0.63 [0.17, 2.32]	.483	Wald χ^2 =0.03	0.03 [0.08, 1.59]	.173	Wald χ^2 =0.55
12 semanas	28 (45.2%)	3 (25.0%)	p=.917	2.47 [0.61, 10.01]	.205	p=.857	1.66 [0.31, 9.00]	.558	p=.460
24 semanas	15 (35.7%)	3 (42.9%)	OR 1.05, [0.45, 2.42]	0.74 [0.15, 3.76]	.717	OR 0.90, [0.30, 2.70]	1.29 [0.17, 9.93]	.809	B -0.02 [-0.01, 0.09]
OLANZAPINA									
6 semanas	3 (42.9%)	4 (30.8%)	Wald χ^2 =0.25	1.69 [0.25, 11.34]	.590	Wald χ^2 =0.22	5.54 [0.21, 148.15]	.307	Wald χ^2 =1.14
12 semanas	8 (47.1%)	3 (30.0%)	p=.614	2.07 [0.40, 10.84]	.387	p=.636	0.68 [0.04, 11.31]	.787	p=.286
24 semanas	4 (44.4%)	5 (55.6%)	OR 1.31, [0.46, 3.72]	0.64 [0.10, 4.11]	.638	OR 0.61, [0.08, 4.64]	0.06 [0.00, 2.03]	.118	B 0.16 [-0.12, 0.45]
QUETIAPINA									
6 semanas	8 (57.1%)	2 (33.3%)	Wald χ^2 =3.28	2.67 [0.36, 19.71]	.337	Wald χ^2 =3.98	9.86 [0.54, 178.93]	.122	Wald χ^2 =3.99
12 semanas	10 (52.6%)	0 (0.0%)	p=.070	-	.104 ³	p=.046	-	-	p=.046
24 semanas	5 (33.3%)	1 (25.0%)	OR 3.78, [0.90, 18.36] ²	1.50 [0.12, 13.78]	.751	OR 10.0, [1.04, 95.93] ²	2.62 [0.10, 67.72]	.562	B 0.02 [-0.08, 0.12]
Hipertensión arterial									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	13 (8.1%)	14 (16.1%)	Wald χ^2 =14.88	0.46 [0.21, 1.03]	.060	Wald χ^2 =18.06	0.27 [0.11, 0.71]	.007	Wald χ^2 =15.86
12 semanas	10 (8.1%)	10 (16.9%)	p<.001	0.43 [0.17, 1.11]	.081	p<.001	0.35 [0.12, 1.02]	.054	p<.001
24 semanas	8 (8.7%)	15 (28.8%)	0.36 [0.21, 0.61]	0.23 [0.09, 0.60]	.003	0.26 [0.14, 0.48]	0.17 [0.06, 0.50]	.001	B 0.05 [0.01, 0.08]
RISPERIDONA									
6 semanas	9 (8.5%)	4 (14.3%)	Wald χ^2 =0.23	0.56 [0.16, 1.96]	.362	Wald χ^2 =0.53	0.33 [0.07, 1.50]	.150	Wald χ^2 =0.98
12 semanas	10 (12.0%)	1 (5.6%)	p=.631	2.33 [0.28, 19.45]	.435	p=.467	2.13 [0.22, 20.33]	.510	p=.322
24 semanas	5 (8.6%)	3 (20.0%)	0.79 [0.30, 2.09]	0.38 [0.08, 1.80]	.222	0.65 [0.20, 2.09]	0.39 [0.07, 2.14]	.277	B 0.02 [-0.06, 0.10]
OLANZAPINA									
6 semanas	1 (5.3%)	3 (12.5%)	Wald χ^2 =4.70	0.39 [0.04, 4.07]	.431	Wald χ^2 =5.90	0.24 [0.02, 3.17]	.281	Wald χ^2 =3.71
12 semanas	0 (0.0%)	3 (17.6%)	p=.030	-	.229	p=.015	-	-	p=.054
24 semanas	0 (0.0%)	4 (30.8%)	0.10 [0.01, 0.80]²	-	.098 ³	0.05 [0.00, 0.56]²	-	-	B 0.04 [-0.06, 0.15]
QUETIAPINA									
6 semanas	3 (9.4%)	5 (16.7%)	Wald χ^2 =6.88	0.52 [0.11, 2.38]	.398	Wald χ^2 =1.47	1.00 [0.17, 5.76]	.998	Wald χ^2 =2.43
12 semanas	0 (0.0%)	6 (26.1%)	p=.009	-	.022 ³	p=.226	-	-	p=.119
24 semanas	3 (15.0%)	8 (34.8%)	0.27 [0.10, 0.72]²	0.33 [0.07, 1.48]	.148	0.42 [0.10, 1.71] ²	0.30 [0.03, 3.01]	.310	B 0.03 [-0.04, 0.09]

	Niños	Adultos	Efecto del grupo de edad	OR [IC 95%]	<i>p</i>	Efecto del grupo de edad	aOR ¹ [IC 95%]	<i>p</i>	Edad B [IC 95%]
Síndrome metabólico									
TODOS LOS ASG									
6 semanas	2 (3.6%)	7 (6.9%)	Wald $\chi^2=3.42$	0.50 [0.10, 2.48]	.394	Wald $\chi^2=3.42$	0.44 [0.08, 2.38]	.340	Wald $\chi^2=0.99$
12 semanas	4 (2.9%)	7 (8.9%)	p=.064	0.31 [0.09, 1.10]	.070	p=.077	0.28 [0.07, 1.09]	.065	p=.320
24 semanas	5 (5.2%)	5 (7.6%)	0.47 [0.21, 1.05]	0.66 [0.18, 2.39]	.530	0.43 [1.17, 1.10]	0.67 [0.16, 2.82]	.584	B -0.03 [-0.09, 1.36]
RISPERIDONA									
6 semanas	1 (3.4%)	0 (0.0%)	Wald $\chi^2=3.42$	-	.475 ³	Wald $\chi^2=3.42$	-	-	Wald $\chi^2=0.44$
12 semanas	4 (4.7%)	0 (0.0%)	p=.331	-	.579 ³	p=.965	-	-	p=.507
24 semanas	3 (5.2%)	1 (5.9%)	2.89 [0.34, 24.54] ²	0.87 [0.08, 8.98]	.909	0.94 [0.07, 13.59] ²	0.25 [0.01, 5.26]	.374	B -0.08 [-0.32, 0.16]
OLANZAPINA									
6 semanas	0 (0.0%)	2 (6.1%)	Wald $\chi^2=1.33$	-	.999	Wald $\chi^2=2.81$	-	-	Wald $\chi^2=2.86$
12 semanas	0 (0.0%)	2 (7.4%)	p=.248	-	.497	p=.093	-	-	p=.091
24 semanas	1 (7.1%)	2 (9.1%)	0.28 [0.03, 2.44] ²	0.77 [0.06, 9.37]	.837	0.00 [0.00, 2.81] ²	0.00 [0.00, 2.11]	.079	B -0.11 [-0.36, 0.15]
QUETIAPINA									
6 semanas	1 (6.3%)	3 (11.1%)	Wald $\chi^2=2.39$	0.53 [0.05, 5.61]	.601	Wald $\chi^2=0.40$	3.38 [0.14, 84.17]	.457	Wald $\chi^2=0.12$
12 semanas	0 (0.0%)	4 (15.4%)	p=.122	-	.110	p=.527	-	-	p=.728
24 semanas	1 (4.8%)	1 (4.3%)	0.28 [0.06, 1.40] ²	1.10 [0.06, 18.77]	.948	2.21 [0.19, 25.93] ²	15.59 [0.38, 647.50]	.149	B -0.15 [-0.31, 0.00]

*La variable sobrepeso incluye todos los pacientes que cumplen criterios de sobrepeso u obesidad. ¹Modelos ajustados por sexo, dosis acumulada y covariables asociadas significativamente con la variable resultado en los análisis bivariantes. ²Basado en el modelo que no incluye la interaccion entre caso y tiempo. ³Nivel de significación basado en análisis de X^2 o el estadístico exacto de Fisher al no ser posible evaluar las diferencias dentro del modelo.

